UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1955 — N° 227

Les modifications de la flore intestinale aérobie du nourrisson et du jeune enfant sous l'influence des traitements antibiotiques

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 16 Décembre 1955

par

Pierre LE NOC

Né le 5 Décembre 1930 à QUIMPERLÉ (Finistère)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer
Externe des Hôpitaux
Diplômé d'Hématologie
Diplômé de Médecine Tropicale

Examinateurs de la Thèse :

MM. FONTAN, professeur — *Président*
BROUSTET, professeur — *Juges*
MOUSTARDIER, professeur — *Juges*
VERGER, agrégé — *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547308_0040

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1955 — N° 227

Les modifications de la flore intestinale aérobie du nourrisson et du jeune enfant sous l'influence des traitements antibiotiques

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 16 Décembre 1955

par

Pierre LE NOC

Né le 5 Décembre 1930 à QUIMPERLÉ (Finistère)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer
Externe des Hôpitaux
Diplômé d'Hématologie
Diplômé de Médecine Tropicale

Examinateurs de la Thèse :

MM. FONTAN, professeur — *Président*
BROUSTET, professeur
MOUSTARDIER, professeur — *Juges*
VERGER, agrégé

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1955

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, PORTMANN
DOYEN : M. SIGALAS. — ASSESSEUR : M. TAYEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N.
	BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN
	MASSÉ
Clinique d'accouchements	M. RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIECHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	J. GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
	CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
	ROMAIN
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
	QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
	LENG-LÉVY
	MORETTI
	LAVIGNOLLE
	MARTIN-DUPONT
	DAVID-CHAUSSE
	J. RIVIÈRE
Chirurgie générale	LAUMONIER
	CHAVANNAZ
	VILLAR
	TINGAUD
	DEPAULIS
	DARMAILLACQ

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE
	FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
	CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
	M. PORTMANN
Dermatologie et shyphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

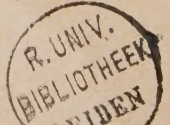
COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
	FAUGÈRE
Puériculture	VERGER
	PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR
	CHAVANNAZ
	TINGAUD
	LAPORTE
	DARMAILLACQ

	MM.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'ÉPÉE
Séméiologie médicale	LAVIGNOLLE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN
	LENG-LÉVY
	MORETTI
	DAVID-CHAUSSE
	RIVIÈRE
	MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 Août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.



A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour filial.

A MA FEMME

Je dédie ce travail.
A elle toute mon affection.

A MA FILLE

En toute tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS

Avec mes pensées affectueuses.

A MA SŒUR ET MON BEAU-FRERE

A TOUTE MA FAMILLE

A NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MES CAMARADES DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Médecin Général de 1re Classe TABET

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur,
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique
Officier du Mérite Maritime

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe de la Marine CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE DOCTEUR P. VERGER

Agrégé de Puériculture,
Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie,

Qui nous a inspiré le sujet de notre thèse, et nous a toujours réservé un aimable accueil.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude pour l'enseignement qu'il nous a prodigué au cours de notre stage dans le Service de Clinique Médicale Infantile.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MOUSTARDIER

Médecin des Hôpitaux Coloniaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Médaille de la Résistance Française,
Médaille de la France Libre,
Chevalier du Mérite Maritime,
Médaille des Epidémies,
Officier d'Académie,

Qui a bien voulu s'intéresser à notre thèse et nous guider de ses conseils.

Nous lui sommes très reconnaissant de l'accueil sympathique qu'il nous a toujours témoigné.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BROUSTET

Professeur de Clinique Médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction Publique,

Avec nos remerciements pour l'enseignement profond qu'il nous a inspiré.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur FONTAN

Professeur de Clinique Médicale des Maladies des Enfants,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction Publique,
Commandeur du Nicham El Iftikhar,

Nous lui exprimons notre gratitude pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

AVANT-PROPOS

Nous voulons avant de commencer l'exposé de notre travail, remercier ici tous ceux qui, à des titres divers, ont bien voulu s'intéresser à notre étude et en faciliter la réalisation.

Notre reconnaissance va tout d'abord au Docteur L. Servantie, chef du Laboratoire de biologie de l'Hôpital Saint-André, chez qui, comme externe, nous avons fait nos premiers pas dans la pratique bactériologique. Il a bien voulu mettre à notre disposition son laboratoire et le matériel nécessaire à notre travail; nous lui en exprimons toute notre gratitude.

Le Docteur Bentégeat, médecin biologiste des hôpitaux, nous a constamment guidé dans notre travail, ne ménageant pas son temps pour nous aider, amenant souvent des prélèvements de l'extérieur, et nous inspirant toujours des idées nouvelles. Nous l'en remercions sincèrement.

Nous remercions également le Docteur Martin, des Laboratoires Diamand, qui a mis à notre disposition la documentation et les échantillons de la néomycine.

Notre gratitude va spécialement à tout le personnel du laboratoire de l'Hôpital Saint-André, qui a facilité notre travail, en tenant quotidiennement à notre disposition les milieux de culture et le matériel nécessaire, malgré le surcroît de stérilisation que cette étude entraînait.

Nous remercierons également tous ceux qui nous ont apporté leur aide dans les différentes phases du travail : les sœurs et infirmières des crèches et des salles de médecine ou de chirurgie de l'Hôpital des Enfants; la cheftaine de la Pouponnière d'Eysinoff, M^lle^ Bois, qui nous a aimablement accueilli et a toujours facilité nos prélèvements.

PLAN DU TRAVAIL

CHAPITRE I. — Les techniques d'étude.

1° Prélèvement des selles, avant et après traitement antibiotique.

2° Répartition de la flore et prédominance.

3° Coproculture avant et après traitement sur :

a) Milieux E M B — Kristensen — S S agar Difco pour les entérobactéries;

b) Milieu de Chapman pour les staphylocoques;

c) Gélose pour les entérocoques et les bacilles pyocyanniques.

d) Milieu de Sabouréaud pour les levures.

4° Etude de la sensibilité aux antibiotiques des différents germes aérobies isolés.

CHAPITRE II. — La flore intestinale du nourrisson et du jeune enfant avant traitement.

1° Données antérieures.

2° Nos résultats :

a) Répartition, prédominance de flore;

b) Germes rencontrés dans les coprocultures.

3° Conclusions.

CHAPITRE III. — La sensibilité aux antibiotiques des souches rencontrées.

1° Données antérieures.

2° Nos résultats :

a) Entérobactéries;

b) Autres germes : entérocoques, pyocyanniques, staphylocoques.

3° Conclusions.

CHAPITRE IV. — Les modifications de la flore intestinale sous l'influence des antibiotiques :

1° Données antérieures.

2° Nos résultats : influence des antibiotiques seuls :

a) Pénicilline;
b) Streptomycine-chloramphénicol;
c) Groupe de tétracyclines;
d) Erythromycine;
e) Néomycine.

Influence des associations d'antibiotiques.

Pénicilline-streptomycine.

Autres associations plus rares.

3° Conclusions.

CHAPITRE V. — Les modifications de la sensibilité des germes par rapport au premier examen.

1° Travaux antérieurs.

2° Nos résultats :

a) Suivant l'antibiotique;
b) Suivant l'association d'antibiotiques.

3° Conclusions.

CHAPITRE VI. — Sur quelques cas d'association aux antibiotiques de vitamine B, de ferments lactiques, et de préparations à base de levures.

CHAPITRE VII. — Conclusions générales.

INTRODUCTION

Avec la gamme toujours croissante des antibiotiques à large spectre bactérien, actifs aussi bien sur les germes gram-positifs que gram-négatifs, s'est créé ces dernières années un nouveau chapitre de pathologie, consacré aux accidents dus aux antibiotiques. Les accidents majeurs peuvent intéresser tous les appareils de l'économie (Leng-Lévy, Laborie [68]) mais un point a attiré plus particulièrement l'attention, et de nombreux articles parus dans les revues médicales françaises et étrangères ont décrit le syndrome digestif cholériforme. Certains antibiotiques, par élimination d'une partie de la flore intestinale et par rupture de l'équilibre microbien qui règne dans le tube digestif, peuvent provoquer :

a) La pullulation d'une ou de plusieurs espèces de bactéries, existant normalement dans le tube digestif, mais particulièrement résistantes à l'antibiotique donné : protéus (de Lavergne et Berdin [32]), pseudomonas aeruginosa (Yow [115], Clément et Millard [23]) responsables d'infections diverses locales ou générales.

b) La pullulation des levures, en particulier Candida albicans, saprophyte banal de l'organisme, qui redevient virulent (Woods et Manning [114], Harris [51], Pappenfort et Schnale [92], Rimbaux et Rioux [100])...

c) La substitution d'une flore gram-positive staphylococcique ou entérococcique, aux entérobactéries de la flore normale. Ce sont alors les accidents de surinfection staphylococcique, responsables d'entérites ou d'entéro-colites sur lesquels de nombreux auteurs ont attiré l'attention : Janbon, Bertrand, Roux et Salvaing [57]; Bernhart [7]; Dearing et Heilmann [28], Paraf [93], Varay [109]...

Brisou [10-11] a expliqué la pathogénie de ces accidents par le mécanisme des « Sélections en chaîne » qui aboutissent au bout d'un certain temps de traitement, à la persistance dans le tractus digestif de deux sortes de germes :

a) Les espèces insensibles à l'antibiotique, résistantes d'emblée ou devenues résistantes.

b) Les espèces insensibles aux carences vitaminiques, élaborant les métabolites dont elles ont besoin.

Ce mécanisme explique alors le développement de bactéries telles que certaines souches de proteus ou de pseudomonas, des levures insensibles aux antibiotiques, ou la substitution d'une flore d'apport exogène ou endogène, staphylococcique ou entérococcique.

Cependant, si l'attention a été attirée sur la clinique, la bactériologie et la pathogénie de ces accidents majeurs, on a peu parlé jusqu'ici des modifications silencieuses de la flore intestinale au cours des traitements antibiotiques, modifications bien souvent sans retentissement clinique. Nous avons alors pensé à étudier la flore intestinale aérobie avant et après traitement aux antibiotiques, traitement variable en durée, en intensité, à l'aide d'antibiotiques seuls ou associés.

Dans notre travail, nous avons laissé de côté l'étude de la flore intestinale anaérobie, en raison des techniques particulières et de l'équipement spécial que cette étude nécessitait.

Nous avons plus particulièrement fait porter notre étude sur la flore intestinale du jeune enfant, car chez l'enfant on a signalé moins de cas d'accidents cliniques imputables à une atteinte de la flore intestinale, et il était intéressant de noter les modifications apportées par les antibiotiques à une flore intestinale différente selon l'âge et le régime du jeune enfant.

CHAPITRE PREMIER

LES TECHNIQUES D'ETUDE

Notre étude a surtout visé à étudier les modifications de la flore intestinale normale sous l'influence des différents antibiotiques. Aussi, avons-nous testé des enfants soignés pour des affections diverses, en évitant soigneusement les affections intestinales où la flore est d'emblée perturbée : entérites et entérocolites à germes divers, et en milieu chirurgical, les interventions portant sur le tube digestif. Les enfants testés étaient soignés pour des maladies infectieuses banales, pour des affections pleuro-pulmonaires, des atteintes osseuses ou ostéo-articulaires, ou des malformations congénitales par exemple.

Les prélèvements.

Nous avons pratiqué nos prélèvements dans trois milieux différents :

— Le service de médecine et de chirurgie infantile;
— Une collectivité d'enfants sains (pouponnière de l'Assistance publique, en dehors de Bordeaux).
— Chez des enfants vivant en milieu familial.

Les selles étaient prélevées chez le malade avant tout traitement et en fin de celui-ci; transportées en tubes stériles jusqu'au laboratoire, puis, aussitôt analysées.

Nous avons également contrôlé la flore normale des selles par un certain nombre de témoins prélevés chez des enfants

en bonne santé, n'ayant jamais reçu d'antibiotiques, enfants appartenant aux trois milieux précédemment cités.

Etude de la répartition de la flore et de sa prédominance.

Dans un récipient stérile, nous avons fait une dilution d'un demi cc de matières fraîches dans 5 cc de sérum physiologique stérile. Après sédimentation de quelques minutes (8 à 10 minutes), on prélève une anse de platine du liquide surnageant et on étale sur lames. En cas de selles très liquides, l'étalement peut se faire directement, sans dilution.

Le frottis séché et fixé est alors coloré par la méthode de Gram, et on apprécie la richesse en bactéries et cocci du frottis, la prédominance rouge ou bleue de la flore (bactéries gram-positives, bactéries gram-négatives, cocci gram-positifs), la présence ou non de levures. Cet examen auquel on ne peut demander une précision rigoureuse, a cependant une grande valeur d'orientation.

La coproculture.

A l'aide de la dilution de selles, on ensemence les différents milieux de culture coulés en boîte de Pétri. On se sert pour celà d'un ensemenceur, coudé à angle droit sur une longueur de 1 à 2 cm, stérilisé et trempé dans la dilution de selles. On pratique alors un épuisement sur les boîtes de Pétri par stries parallèles, sans jamais repasser au même endroit. On obtient ainsi un excellent isolement des diverses colonies. La lecture des boîtes de Pétri se fait après 24 heures d'étuve à 37°.

Pour chaque selle à étudier, nous avons employé les milieux suivants, provenant de l'Institut Pasteur :

1° **Recherche des entérobactéries :**

A) Milieux d'isolement :

a) Milieu éosine, méthylène-blue. — Le mode de prépa-

ration indiqué par Renoux [98] est le suivant : il s'agit d'une modification du milieu de Lévine :

Peptone : 1 g,
Phosphate bi-potassique : 0,2 g,
Gélose : 1,5 g,
Eau distillée : 100 cm3.

Après stérilisation à l'autoclave à 120°, pendant vingt minutes, on ajoute 50 cc d'une solution de lactose à 10 % stérile et 9 cc d'une solution d'éosine jaunâtre à 2,8 % de produit pur (ce dernier est préalablement mis à l'étuve à 37° pendant vingt-quatre heures, puis filtré et utilisé immédiatement). On coule en boîte de Pétri.

— Escherichia coli : colonies plates, violet foncé avec souvent un reflet métallique.
— Escherichia intermédium : colonies semblables.
— Protéus : colonies grisâtres de 1 mm. Protéus mirabilis : parfois une pellicule autour des colonies.
— Aérobacter aérogènes et Aérobacter cloaquœ : colonies rosées avec centre brun, muqueuses, convexes.
— Entérocoques : colonies grisâtres de un demi mm.
— Pyocyannique : colonies bleutées, plates, à surface irrégulière.
— Les salmonelles et shigelles : colonies gris clair.

b) Milieu au vert brillant deKristensen, Lester et Jurgens, modifié par Kauffmann. — Le milieu de Kristensen se prépare de la façon suivante :

Bouillon de viande à pH 7,1 : 10 g,
Gélose : 2,5 g,
Lactose à 30 % : 5,3 cm,
Rouge de phénol (rouge phénol 1 g, NaOH N/10 40 cc, eau dist. 460 cc) : 4 cm3,
Vert brillant en solution à 0,5 % : 0,15 cm3.
Ce milieu est coulé en boîte de Pétri.

— Colibacilles et autres bactéries lactose + : colonies vertes.

— Bactéries lactose — (salmonelles, protéus, certains coliformes) : colonies roses ou rouges, non envahissantes.

La lecture ne doit jamais être faite après vingt-quatre heures, car une alcalinisation du milieu se produit alors, modifiant les couleurs des colonies.

c) Milieu d'isolement Salmonella-Shigella (SS Agar Difco). — La technique de préparation de ce milieu est indiquée de façon précise par Hauduroy et surtout Brisou. Sa formule est la suivante :

Extrait de viande bœuf : 5 g,
Lactose : 10 g,
Peptone Difco : 5 g,
Sels biliaires spéciaux n° 8 : 8,5 g,
Citrate de fer : 1 g,
Gélose : 17 g,
Thiosulfate de soude : 8 g,
Vert brillant : 0,33 mg,
Rouge neutre : 0,25 mg,
Eau distillée : 1.000 cc.

On répartit 100 g de gélose dans des flacons qui sont stérilisés à 100°.

— Les germes lactose + : colonies rouges.
— Les germes lactose — (salmonelles, protéus, certains coliformes) : colonies incolores, transparentes.
— Les formes donnant H_2S ont des colonies à centre brun ou noir.

B) Milieux de différenciation et d'identification :

Si la coloration des colonies poussant sur ces milieux donne une présomption en faveur d'une espèce microbienne particulière, il faut cependant pousser la recherche sur des milieux de différenciation spécifiques des entérobactéries :

Nous avons utilisé les milieux classiques fournis par l'Institut Pasteur :

— Le milieu urée-indole : où la production d'uréase fait virer la couleur rose-orangée du milieu en violet. L'indole se recherche sur le même milieu par addition de 4 à 5 gouttes de réactif de Kowacs : La production d'indole donne une coloration rouge cerise.

Sa composition est la suivante :

l-trypto-phane : 0,3 g,
$PO_4 KH_2$: 0,1 g,
$PO_4 K_2H$: 0,1 g,
ClNa : 0,5 g,
Urée : 2 g,
Alcool à 95° : 1cc,
Rouge de phénol à 1 % : 0,25 cc,
Eau distillée : 100 cc.

Le milieu est présenté en ampoules scellées de 1 cm3.

— Le milieu de Hajna-Rolland (glucose-lactose-SH_2) : Ce milieu coulé en pente, doit être ensemencé par stries parallèles sur la pente (lactose) et en piqûre profonde dans le culot (glucose). La production d'H_2S se fait au niveau de la jonction de la pente et du culot.

Ce milieu renseigne donc sur la fermentation du glucose, du lactose, et la production ou non d'H_2S.

Sa composition est la suivante :

Peptone : 20 g,
ClNa : 5 g,
Lactose : 10 g,
Glucose : 1 g,
Hyposulfite de soude : 0,2 g,
Sulfate fer ammoniac : 0,2 g,
Rouge de phénol à 1 % : 2,5 cm3,
Gélose : 13 g,
Eau distillée : 1.000 cc.

Ce milieu est présenté en culot.

— Le milieu Mannitol-Mobilité : Gélose semi-molle pour

la recherche du test de Tittsler-Sandholzer, ensemencée par une piqûre au centre, après réactivation au bain-marie; ce milieu indique la mobilité ou non du germe étudié, et le virage ou non du milieu, par fermentation du mannitol.

Sa composition est la suivante :

Peptone : 20 g,
Gélose : 5 g,
Mannitol : 10 g,
Rouge de phénol à 1 % : 2,5 cc,
Eau distillée : 1.000 cc.

— Le milieu au citrate de soude de Koser-Simmons : coulé en pente et ensemencé en stries parallèles, il différencie les germes citrate + (virage du milieu au bleu) et les citrates —, formule :

Chlorure de sodium : 5 g,
Sulfate de magnésium : 0,2 g,
Phosphate monoammoniaque : 1 g,
Phosphate bipotassique : 1 g,
Citrate de sodium : 2 g,
Bleu de bromothymol : 0,08 g,
Gélose : 20 g,
Eau distillée : 1.000 cm3.
Ph : 7.

Ce milieu est présenté en culot.

En cas de difficulté ou de doute, après utilisation de ces divers milieux, nous avons utilisé en complément le milieu de Clarks et Lubs pour la recherche de deux réactions :

— Réaction au rouge de méthyle,
— Réaction de Vosges-Proskauer.

C) Agglutination :

L'agglutination sur lame par les sérums agglutinants a systématiquement été faite, pour les colibacilles (recherche des colibacilles des gastro-entérites infantiles = 111 B_1, 55 B_3,

26 B_6) et certaines souches de salmonelles (Salmonella typhi murium).

2° **Recherche des autres germes rencontrés dans les selles :**

a) Les staphylocoques sur le **milieu de Chapman.** — Sa composition est la suivante :

Bouillon nutritif : 8 g,
Peptone Chapoteaut : 9 g,
ClNa : 100 g,
Mannitol : 100 g,
Rouge de phénol : 0,025 g,
Gélose : 30 g,
Eau distillée : 1.000 cc,
pH : 7,4.

Stérilisation : 110°, 30 minutes.

Ce milieu est présenté en culot.

Tous les staphylocoques y poussent. Pour affirmer le pouvoir pathogène de ceux-ci, on se base sur la fermentation du mannitol inclus dans le milieu (virage du rouge au jaune) et sur la recherche de la staphylocoagulase en plasma.

b) Les entérocoques et les pyocyanniques poussent normalement sur le milieu E.M.B.; nous avons cependant poussé la recherche en ensemençant à partir de la dilution des selles, une gélose ordinaire où les entérocoques poussent en colonies transparentes extrêmement fines, et où les pyocyanniques donnent leurs pigments caractéristiques.

3° **Recherche des levures.**

Nous avons utilisé pour cela **le milieu glucosé de Sabouraud.** Nous n'avons pas cherché à faire une étude poussée de ces levures, mais simplement à noter leur présence ou non.

Recherche de la sensibilité aux antibiotiques des différents germes.

Nous avons employé la méthode des disques de l'Institut

Pasteur (disques de papier imprégnés d'antibiotiques délivrés par l'I.P. en deux séries :

1° Pénicilline, streptomycine, auréomycine, chloramphénicol, Terramycine;

2° Sanclomycine, érythromycine, bacitracine, néomycine, framycétine.

Parallèlement, sur le même milieu de culture, avec la même série de disques, et un inoculum voisin, nous avons fait le titrage de la souche à étudier et celui de la souche test de staphylocoque Londres (fournie par I.P.).

Pour chaque antibiotique, on calcule en millimètres la différence de diamètre entre la souche à titrer et la souche test. On reporte cette différence sur un graphique, qui donne en abcisse le taux de sensibilité de la souche étudiée en unité-Oxford pour la pénicilline, et en γ/cm3 pour les autres antibiotiques.

Par cette technique, nous avons étudié les selles de cent seize enfants, comprenant des enfants malades, qui ont été testés avant et après traitement antibiotique et des témoins sains.

— 96 enfants en traitement : 80 à l'hôpital, 16 en collectivité,
— 10 témoins sains de collectivité,
— 10 témoins sains vivant en famille.

CHAPITRE II

FLORE NORMALE AEROBIE DU NOURRISSON ET DU JEUNE ENFANT

Avant d'étudier les modifications apportées à la flore normale aérobie du nourrisson et du jeune enfant par les antibiotiques, il convient d'abord de définir la flore normale. Nous l'avons étudié par :

a) Coproculture chez des enfants entrant à l'hôpital pour affections diverses ne touchant pas le tube digestif.

b) Coprocultures avant traitement antibiotique chez des enfants d'une pouponnière de l'Assistance Publique.

c) Coprocultures avant traitement chez des enfants vivant en milieu familial.

d) Coprocultures chez un lot de témoins sains, n'ayant jamais reçu d'antibiotiques.

— séjournant en milieu chirurgical à l'hôpital;
— séjournant en collectivité;
— séjournant en milieu familial.

Avant d'exposer nos résultats, voyons d'abord quelles sont les données des travaux antérieurs.

A) **Données des travaux antérieurs.**

Bien que notre étude se limite à la flore aérobie, pour être complet, nous citerons également les anaérobies constituant la flore normale. En voici les données classiques (Dumas [37] Max Berkmann [6]).

1° **Le méconium :** il est dépourvu de microbes, sauf chez 15 % des nourrissons où il renferme du staphylocoque doré (Buttiaux). Après vingt-quatre heures, ce staphylocoque est retrouvé dans 80 % des selles (Buttiaux et Pierret [16], puis, rapidement, les microbes de putréfaction apparaissent.

Aérobies : Escherichia coli, Klebsiella pneumoniœ, Entérococcus.

Anaérobies : Welchia perfringens (Tissier [106] et Bacillus mésentéricus.

2° **Chez l'enfant au sein,** la flore initiale se modifie sous influence de l'ingestion du lait maternel, et les selles vont alors contenir, dès le quatrième jour de la vie :

— 90 % de Bifidibacterium bifidum : c'est un bâtonnet gram-positif droit ou incurvé, à grosses extrémités arrondies, anaérobie. Ce germe sécrète une quantité suffisante d'acide lactique pour empêcher le développement des microbes anaérobies.

— 10 % de germes variés, où l'on trouve :

Escherichia coli : 4 %,

Aérobacter aérogènes

Entérocoques : 6 %.

Les examens directs pratiqués sur cette flore montrent une nette prédominance de la flore gram-positive. Deagon et Raynaud [35] insistent sur la fréquence de Bifidibacterium bifidum, la présence presque aussi constante de Micrococcus niger, et sur l'absence de germes anaérobies pathogènes.

3° **Chez l'enfant nourri au biberon,** un nouveau remaniement se produit, et le taux des aérobies augmente et comprend :

— 30 % de Bacillus acidophilus : c'est un bâtonnet gram-positif plus court et rigide que Bifidibacterium bifidum, à extrémités arrondies, de 3 à 4 γ de long.

— 30 % de Bacillus exilis (Tissier [106]) : c'est un bâtonnet gram-négatif, grêle, avec des extrémités carrées, groupées par paire ou orienté en streptobacille de 4 à 5 éléments.

— 20 % d'entérocoques et de sarcines.

— 20 % de coliformes : E. coli, Klebs. pneumoniae, Aérobacter aérogenès.

4° **Chez le jeune enfant,** la flore précédente persiste, mais dès l'apparition d'une alimentation végétarienne, une flore anaérobie se surajoute : Staphylococcus parvulus, Welchia perfringens, Sphérophorus fundiliformis, Neisseria orbiculata, Eubacterium ventriossum, Ristella capillossa.

Tissier donne les taux suivants :

— 70 % de Bifidibacterium bifidum,

— 10 % de B. acidophilus et exilis,

— 20 % d'espèces variées : coliformes, entérocoques, staphylocoques, sarcines.

L'examen direct montre alors une flore semblable à celle de l'adulte, c'est-à-dire à prédominance rouge, conservant de nombreux bacilles et cocci gram-positifs.

5° **Chez l'enfant plus âgé,** progressivement va se constituer la flore de l'adulte, lorsque le régime alimentaire va voisiner celui de l'adulte. La flore fondamentale existe toujours, mais la diversité alimentaire va amener des variations importantes :

— flore gram-positive si le régime est riche en hydrates de carbone (flore alcalinogène putride),

— flore gram-négative si le régime est carné (flore rouge acidogène fermentative).

La flore va progressivement s'enrichir :

— **de germes aérobies :**

— Fécalis alcaligènes,

— Coliformes variés,

— Pseudomonas aéruginosa,

— Bacillus subtilis, mésentéricus, anthracoïdès.

— **de germes anaérobies :**

— W. perfringens,

— Plectridium putrificum,

— Clostridium fallax, sporogenès et septicum,
— Flore de Veillon : Sph. fundiliformis, Ramibacterium ramosum, Zuberella variegata, Ristella capillossa.

— de levures :

— Monilia albicans, Aspergillus niger, Mucor mucedo, Penicillium glaucum.

En face de ces données classiques, R. Wise [113] admet, au contraire, l'établissement dans les 2 ou 3 jours suivant la naissance, d'une flore microbienne très semblable à l'adulte, quelle que soit l'alimentation, chez tous les enfants.

De même, le régime alimentaire a peu d'influence sur la qualité et la quantité de cette flore, sauf dans certaines espèces animales (rongeurs, carnivores).

On pourrait se demander si cette théorie n'est pas exacte, du moins en ce qui concerne la flore aérobie, devant la fréquence avec laquelle nous avons rencontré chez les enfants, les entérobactéries de l'adulte, en particulier les protéus. Seulement, il s'agit le plus souvent d'enfants vivant en collectivité, donc pouvant être contaminés.

En résumé : La flore du nourrisson et du jeune enfant se définit par les germes aérobies suivants :

— les coliformes, avec une prédominance de E. coli, d'Aerobacter aerogenes et de K. pneumoniae.
— B. acidophilus et exilis.
— Enterococcus, Staphylococcus et Sarcina.

Plus rarement :

— Pseudomonas aeruginosa et Fecalis alcaligenes.

Ces données classiques intéressent bien entendu la flore normale d'enfants vivant en milieu familial. Cette flore est donc liée au mode d'alimentation : lait maternel, autres laits, ou alimentation variée.

Si l'enfant vit en collectivité ou est hospitalisé, une flore supplémentaire de contamination (protéus, pseudomonas, staphylocoques) viendra s'ajouter à ces constantes.

B) **Nos résultats.**

1° **Répartition — Flore prédominante.** — La majorité des enfants dont nous avons testé les selles étaient des enfants alimentés au biberon, puis recevant une alimentation mixte lacto-végétarienne (enfants de 3 semaines à 18 mois).

— Flore des enfants au biberon. — L'examen direct de l'étalement, après coloration fram-fushine, montre une flore abondante et panachée (gram-positive; gram-négative). Tantôt il y a une légère prédominance de la flore gram-positive, tantôt une légère prédominance de la flore gram-négative. Seuls les cas pathologiques permettent de voir une nette prédominance de l'une ou de l'autre flore.

Nous avons pratiqué une numération grossière des germes en les classant en trois catégories :

— Bacilles gram-positifs : B. bifidus, acidophilus, subtilis,
— Bacilles gram-négatifs : E. coli, Aerobacter aerogenes, K. pneumoniae, Paracoli,
— Cocci gram-positifs : entérocoques, staphylocoques, sarcines.

Voici quelques exemples montrant la variation de prédominance de la flore :

Labr... (hôpital), 2 mois, b. gram + : 20 %; b. gram — : 60 %; cocci : 20 %; prédominance : rouge.

Khad... (pouponnière), 4 mois, b. gram + : 40 %; b. gram — : 40 %; cocci : 20 %; prédominance : bleue.

Rég... (pouponnière), 3 mois, b. gram + : 30 %; b. gram — : 50 %; cocci : 20 %; prédominance : sans.

Sur 35 enfants nourris au biberon, 25 avaient une flore intestinale à prédominance gram-négative (germes aérobies), aux dépens des bactéries gram-positives, et des cocci qui diminuent en abondance sur les frottis. Sur 76 enfants à alimenta-

tion variée, 74 montraient une nette prédominance de la flore gram-négative, plus nette que pour la flore des enfants au biberon :

60 à 80 % de bacilles gram-négatifs,
40 à 30 % de bacilles gram-positifs et de cocci gram-positifs.

Voici quelques exemples :

M. J... (extérieur), 13 mois, b. gram + : 30 %; b. gram — : 60 %; cocci gram + : 10 %; prédominance : rouge.

Lag... (hôpital), 8 mois, b. gram + : 15 %; b. gram — : 70 %; cocci gram + : 15 %; prédominance : rouge.

Presc... (collectivité), 1 an, b. gram + : 20%; b. gram — : 60 %; cocci gram + : 20 %; prédominance : rouge.

Magi... (hôpital), 10 mois, b. gram + : 20 %; b. gram —: 70 %; cocci gram + : 10 %; prédominance : rouge.

Cette flore gram-négative est d'autant plus nette qu'on s'adresse à des enfants ayant séjourné en collectivité, où il peut se surajouter une quantité importante de protéus ou de pyocyanniques, comme le montrent les coprocultures systématiques que nous avons faites.

2° **Les résultats des coprocultures.** — Nous étudierons d'abord les entérobactéries isolées, puis les autres espèces de germes.

LES ENTEROBACTERIES ISOLEES DES COPROCULTURES.

Les milieux d'isolement employés (E.M.B., Kristensen, S.-S) nous ont constamment permis d'isoler 3 à 5 variétés de germes différents, en particulier sur les milieux E.M.B. et S.-S. où la différenciation des différentes colonies est facile.

Dans une première partie, nous allons étudier le pour-

centage des germes trouvés dans les coprocultures effectuées, quelle que soit l'origine du prélèvement.

a) Pourcentage des germes rencontrés :

Sur 116 coprocultures effectuées, nous avons trouvé :

— Dans le groupe des coliformes :

Escherichia coli : dans 106 coprocultures. C'est le germe qui pousse avec le plus de facilité sur les milieux usuels, occupant une large surface de l'isolement, des 7 à 9/10e de la surface qu'occupent les colonies isolées.

Escherichia intermedium : dans 37 coprocultures.

Klebsiella pneumoniae : dans 3 cas, sa morphologie était typique.

Aerobacter aerogenes : dans 34 coprocultures.

Paracoli aerobacter : dans 20 coprocultures.

Paracoli escherichia : dans 19 coprocultures.
Paracoli aerogenes : dans 25 coprocultures.

Paracoli intermedium : dans 24 coprocultures.

Ces germes occupent une faible proportion de la surface occupée par les colonies isolées (1 à 3/10e).

— Providence :
Nous n'avons isolé des germes de ce groupe que dans 5 coprocultures.

— Protéus :
56 coprocultures en contenaient, répartis comme suit :
25 souches de Protéus vulgaris.
21 souches de Protéus mirabilis.
10 souches de Protéus retgerii.
Nous n'avons jamais rencontré de Protéus morganii.

Cette grande fréquence chez le jeune enfant semble sur-

tout expliquée en partie par les prélèvements faits en collectivité. Nous sommes loin des résultats de R. Clément [24] qui, étudiant la flore de l'enfant au cours de diarrhées trouve 20 ‰ des selles contenant du protéus, ou de ceux de Levesque et Coffin [70] qui ont identifié 31 fois du protéus sur 280 coprocultures (ces deux séries de travaux datant de 1952).

— Autres entérobactéries :

Dans trois cas, nous avons rencontré une souche de coli-facile des gastro-entérites infantiles : 1 souche de 111 B_4, 2 souches de 26 B_6.

Ces enfants ne présentaient aucune manifestation clinique.

Sur une même coproculture, à part la présence d'E. coli et la grande fréquence des protéus, le groupe des autres coliformes se répartit donc de façon assez variable ; pour donner une idée de cette variabilité, nous citerons en exemple les résultats de 10 coprocultures choisies dans les 116 qui ont servi à notre étude.

Espèces isolées sur milieu E.M.B. : —

1. Dou... (hôpital), 2 ans : E. coli, E. intermedium, Paracoli aerobacter.

2. M... J... (témoin), 13 mois : E. coli, E. intermedium, Aerobacter aerogenes.

3. Labr... (hôpital), 2 mois : E. coli, K. pneumoniae, Aerobacter aerogenes.

4. D'Hu... (collectivité), 6 mois : E. coli, Paracoli escherichia, Providence, Protéus.

5. Ber... (hôpital), 4 mois : E. coli, K. pneumoniae, Paracoli aerogenes, Protéus.

6. Thép... (hôpital), 3 mois : E. coli, E. intermedium, Paracoli aerogenes, Protéus.

7. Khad... (collectivité), 4 mois : E. coli, E. intermedium, Aerobacter aerogenes.

8. Fran... (hôpital), 7 mois : E. coli, E. intermedium, Aerobacter aerogenes.

9. Cla... (collectivité), 6 mois : E. coli, Aerobacter aerogenes, P. aerogenes, Protéus.

10. Mich... (témoin), 4 mois : E. coli, Paracoli escherichia, Aerobacter aerogenes, Protéus.

Nous voyons, d'après les cas cités en exemple, que les germes les plus fréquemment rencontrés, à côté de la présence quasi constante du colibacille, sont :

E. intermedium,
Aerobacter aerogenes,
Protéus.

Les autres espèces de coliformes existent dans des proportions plus variables.

b) Variations suivant les lieux de prélèvements : (hôpital, pouponnière, famille).

Si l'isolement des différents coliformes reste le même quelle que soit leur origine, ces variations jouent surtout sur les protéus. En effet, non cité par les auteurs classiques comme constituant de la flore aérobie du nourrisson et du jeune enfant, nous l'avons isolé dans 56 coprocultures, ce qui montre quand même une fréquence importante.

Très fréquent dans les selles d'enfants vivant en collectivité, il varie cependant suivant qu'on s'adresse à des enfants d'hôpital ou à des enfants sains vivant en collectivité depuis un certain temps.

— Dans les différents services d'hôpital, nous avons trouvé 57 % des selles le contenant (46 selles sur 80 testées le contenaient).

— En collectivité d'enfants sains, 67 % des selles le contenaient. Ces taux extrêmes tombent rapidement en milieu familial, puisque des diverses selles testées, nous trouvons 30 % des selles le contenant (3 selles sur 10).

LES AUTRES GERMES ISOLES DES COPROCULTURES

a) Les entérocoques : extrêmement abondants dans les selles du nourrisson et du jeune enfant, il sont facilement reconnus par leur morphologie sur l'étalement coloré au gram-fuschine. Associés aux bactéries gram-positives, ils constituent une partie importante de cette flore gram-positive. Cultivant facilement sur E.M.B. ou gélose nutritive, de préférence enchrïe par du liquide d'ascite, nous les avons rencontrés dans 101 coprocultures. Ils y constituaient 15 à 30 % de la flore aérobie.

b) Les bacilles pyocyaniques : 14 coprocultures ont permis leur isolement. Ils n'ont été rencontrés que chez les enfants séjournant depuis quelques temps en collectivité ou à l'hôpital.

c) Les staphylocoques : Ils sont mis en évidence de façon pratiquement constante par isolement sur gélose mannitée de Chapman.

94 % des coprocultures en contenaient, soit :

— A l'hôpital, sur 80 enfants, 75 avaient des staphylocoques à critère pathogène dans les selles.

— En collectivité saine, sur 26 enfants testés (16 avant traitement antibiotique, 10 sains), 20 avaient des staphylocoques à critère pathogène dans les selles.

— Sur 10 témoins vivant en famille, 5 étaient porteurs de staphylocoques à critère pathogène.

Bien qu'ayant pratiqué notre étude sur une moins grande échelle qu'Estrade [42] en 1954, nous nous approchons des chiffres cités par lui, puisqu'il trouvait :

— A l'hôpital, sur les 422 prélèvements, 90,7 % des nourrissons étaient porteurs de staphylocoques, dont 80,3 % à critère pathogène.

— En collectivité, sur 72 prélèvements, 96 % des nourrissons étaient porteurs de staphylocoques à critère pathogène

- Parmi les enfants sains, sur 17 prélèvements, 57,8 % étaient porteurs de staphylocoques à critère pathogène.

La flore associée aux entérobactéries comprend la plupart du temps ces trois espèces de germes. Les plus fréquents sont les entérocoques et les staphylocoques, et on ne met en évidence le bacille pyocyanique que chez les enfants séjournant depuis un certain temps en collectivité.

LES LEVURES :

Le milieu de Sabouraud nous a permis 40 fois sur 116 coprocultures, d'isoler avant tout traitement, des levures du type Candida albicans.

CHAPITRE III

SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES DES GERMES ISOLES DES COPROCULTURES

Nous avons systématiquement testé la sensiblité aux antibiotiques des souches rencontrées dans nos coprocultures; mais avant d'en donner les résultats, il nous a paru intéressant de rechercher les travaux antérieurs concernant la sensibilité aux antibiotiques des mêmes germes, pour voir si une sélection progressive de souches résistantes s'est accusée ces dernières années, et si les résultats obtenus chez l'adulte coïncident avec ceux que nous avons obtenus chez l'enfant.

Nous avons utilisé les antibiotiques suivants et considéré comme sensibles, à sensibilité-limite, ou résistants les germes inhibés par les concentrations suivantes :

Pénicilline. — Sensibles : < 0,2 UO/cc; sensibles-limites : 0,2-1; résistants : 1-10.

Streptomycine. — Sensibles : < 10 γ/cc; sensibles-limites : 10-60; résistants : > 60.

Auréomycine. — Sensibles : < 8 γ/cc; sensibles-limites : 8-60; résistants : > 60.

Chloramphénicol. — Sensibles : < 15 γ/cc; sensibles-limites : 15-60; résistants : > 60.

Terramycine. — Sensibles : < 8 γ/cc; sensibles-limites : 8-100; résistants : > 100.

Sanclomycine. — Sensibles : < 8 γ/cc; sensibles-limites : 8-60; résistants : > 60.

Pour la néomycine et la framycétine, nous nous sommes simplement basés sur les diamètres d'inhibitions des pastilles imprégnées d'antibiotique, ces deux antibiotiques étant considérés comme d'emploi local.

Il a été inutile de titrer les entérobactéries à l'érythromycine et à la bacitracine, les germes gram-négatifs n'y étant pas sensibles in vitro. Nous n'avons pas testé la sensibilité des germes intestinaux à la carbomycine ni à la spiramycine. En ce qui concerne ce dernier antibiotique du groupe de l'érythromycine, on sait quelles réserves ont été émises au sujet de la corrélation entre la sensibilité in vitro, souvent faible, et les résultats obtenus in vivo.

Sensibilité des entérobactéries.

A) LES TRAVAUX ANTERIEURS.

1° **Sensibilité des coliformes.** — Chabbert [18] en 1950, sur 700 souches de germes divers isolés chez des malades hospitalisés, trouvait les pourcentages de résistance suivant chez les coliformes : 100 % de résistance à la pénicilline, 35 % à la streptomycine, 23 % à l'auréomycine, 8 % au chloramphénicol et 6 % à la terramycine.

Lutz, Witz, Troussel, Grad, Nullans [72], en 1951, découvraient chez les entérobactéries des chiffres voisins de résistance à la streptomycine, mais 0 % de colibacilles résistant à l'auréomycine, terramycine ou chloramphénicol. Des chiffres analogues étaient obtenus pour les paracoli.

Peu à peu se précise une augmentation progressive des souches à sensibilité limite et résistantes (Shnierson [102], Resseler et Bruynogue [99] nécessitant l'antibiogramme pour découvrir l'antibiotique de choix. Cependant, R. Goiffon et B. Goiffon [48] admettent que la plupart des selles sans antibiotiques ont une flore sensible à la streptomycine, au chloramphénicol, à l'auréomycine et la terramycine.

— Perret [94] en 1955, trouve chez les malades d'hôpitaux :

28 % des coliformes résistant à la streptomycine,
47 % des coliformes résistant à l'auréomycine,
8 % des coliformes résistant au chloramphénicol,
25 % des coliformes résistant à la terramycine.

Si par rapport à la statistique de Chabbert [18] en 1950, le pourcentage est pratiquement le même vis-à-vis de la streptomycine et du chloramphénicol, l'évolution vers la résistance à l'auréomycine et à la terramycine est très nette chez les coliformes.

Auréomycine : 23 % (1950) — 47 % (1955),
Terramycine : 6 % (1950) — 25 % (1955).

Au contraire, chez les malades de ville, une statistique de 1951 de Chabbert, Terrial et Schutzemberger [19] [105] reprise en 1955, montre un plus grand nombre de souches de coliformes sensibles.

Concernant la sensibilité des entérobactéries à la néomycine, Francillon, Genest et Pellerat [45] (1955) trouvent sur 200 cultures, 97,5 % des coliformes sensibles à la néomycine; les colibacilles étant sensibles à 0,50-0,75 γ/cc; Aérobacter aérogénès à 1, 1,5 γ/cm3. Ces auteurs rapportent 17 observations dans lesquelles, après traitement à la néomycine, la coproculture était négative après 24 à 48 heures de traitement. Trois à quatre jours après cessation de l'antibiotique, une flore normale réapparaissait. Pour Lutz-Witz [72], la sensibilité des coliformes s'étageait entre 0,36 et 1,8 γ/cc.

2° **Sensibilité des protéus.** Dans la première statistique de Chabbert [18], 100 % des souches de protéus étaient résistantes à la pénicilline, 27 % à la streptomycine, 92 % à l'auréomycine, 100 % à la terramycine, mais vis-à-vis du chloramphénicol, il n'y avait pas de souches résistantes, seules 5 % avait une sensibilité limite.

Lutz, Witz, Troussel, Grad, Nullans [72], trouvaient seulement 70 % de souches résistantes à la terramycine, contre 100 % à l'auréomycine, et 13 à 18 % à la streptomycine. Seul Protéus mirabilis avait une résistance plus élevée à la terramy-

cine (100 %) et à la streptomycine (18 à 25 %) que les autres variétés de protéus. Déjà Bryer, Scheenbach, Chandler, Bliss et Long [15], avaient signalé en 1948 quelques souches de Protéus vulgaris non inhibés par 20 γ/cc d'auréomycine.

Spink et York [104], en 1949, avaient également noté la grande résistance du protéus à l'auréomycine, ainsi que King et Lewis [63] à la terramycine. Rausmeier, Brown, Nell Davis [96], en 1952, trouvaient sur 30 souches de protéus, 9 résistant aux antibiotiques usuels. Perret [94], en 1955, trouve chez les protéus :

50 % de souches résistant à la streptomycine,
78 % à l'auréomycine,
20 % au chloramphénicol,
72 % à la terramycine.

Donc, entre les deux statistiques, de 1950 et de 1955, on trouve un pourcentage plus élevé de résistance à la streptomycine et au chloramphénicol, mais moins élevé à l'auréomycine et à la terramycine. Au contraire, chez les malades de ville, on note une élévation du nombre de souches de protéus résistantes à l'auréomycine en 1955, par rapport à une statistique identique de 1952 (Chabbert [19] [105]).

A l'égard de la néomycine, Francillon, Genest, Pellerat [45] trouvent 91 % de souches sensibles, cette sensibilité se situant entre 1-2 γ/cc.

Tous ces travaux ont porté sur des souches isolées chez l'adulte.

B) NOS RESULTATS.

1° Tous les coliformes et protéus testés se sont montrés résistants (100 %) à la pénicilline, bacitracine, érythromycine.

2° Notre étude de la sensibilité des germes se limitera donc à la streptomycine, le chloramphénicol et le groupe des tétracyclines (auréomycine, terramycine, tétracycline). La néomycine a également été testée.

3° Bien qu'étant un antibiotique d'utilisation locale, nous avons également étudié la framycétine, pour rendre plus complète notre étude.

Nous avons suivi dans notre étude l'ordre de classification des entérobactéries :

— Sensibilité d'Escherichia coli (106 souches) :

	Sensibles	Résistants-limites	Résistants
Streptomycine	43 %	47 %	10 %
Chloramphénicol ..	56 %	35 %	9 %
Auréo-tétracycline .	18 %	24 %	58 %
Terramycine	21 %	23 %	56 %
Néomycine	90 %		10 %
Framycétine	78 %		22 %

La sensibilité des colibacilles à la streptomycine, au chloramphénicol et à la néomycine en font des antibiotiques de choix, bien que le pourcentage de résistance limite à la streptomycine soit élevé (47 %). Le groupe des tétracyclines comporte un pourcentage de résistance important (56 à 58 %) auquel s'ajoute 24 % de souches à sensibilité limite. Dans celui-ci, la terramycine agit mieux que les deux autres antibiotiques.

— Sensibilité d'Escherichia intermedium (37 souches) :

	Sensibles	Résistants-limites	Résistants
Streptomycine	53 %	40 %	7 %
Chloramphénicol ..	67 %	33 %	0 %
Terra-tétracycline .	6 %	41 %	53 %
Auréomycine	14 %	33 %	53 %
Néomycine	86 %		14 %
Framycétine	72 %		28 %

Il existe une meilleure sensibilité au chloramphénicol dans ce groupe, et l'auréomycine l'emporte sur les deux autres tétracyclines.

— Sensibilité d'Aérobacter aérogénès (34 souches) :

	Sensibles	Résistants-limites	Résistants
Streptomycine	75 %	25 %	0 %
Chloramphénicol ..	93 %	7 %	0 %
Groupe des tétracyclines	12 %	37 %	51 %
Néomycine	82 %		18 %
Framycétine	65 %		35 %

Très sensible à la streptomycine et au chloramphénicol, ainsi qu'à la néomycine, Aérobacter aerogénès s'est comporté de la même façon vis-à-vis des trois tétracyclines.

— Paracoli aérogénès (25 souches) :

	Sensibles	Résistants-limites	Résistants
Streptomycine	58 %	16 %	26 %
Chloramphénicol ..	67 %	25 %	8 %
Groupe des tétracyclines	8 %	34 %	58 %
Néomycine	92 %		8 %
Framycétine	87 %		13 %

— Sensibilité de Paracoli escherichia (19 souches) :

	Sensibles	Résistants-limites	Résistants
Streptomycine	66 %	22 %	12 %
Chloramphénicol ..	66 %	33 %	1 %
Auréomycine	11 %	22 %	67 %
Terra-tétracycline .	22 %	11 %	67 %
Néomycine	89 %		11 %
Framycétine	77 %		23 %

— Sensibilité de Paracoli intermedium (24 souches) :

	Sensibles	Résistants-limites	Résistants
Streptomycine	63 %	27 %	10 %
Chloramphénicol ..	72 %	18 %	10 %

Groupe des tétracyclines	9 %	27 %	64 %
Néomycine	82 %		18 %
Framycétine	72 %		28 %

— Sensibilité de Paracoli aérobacter (20 souches) :

	Sensibles	Résistants-limites	Résistants
Streptomycine	60 %	40 %	
Chloramphénicol ..	80 %	20 %	
Auréo-terramycine .	10 %	30 %	60 %
Terramycine	20 %	20 %	60 %
Néomycine	90 %		10 %
Framycétine	80 %		20 %

Le groupe des paracoli est plus sensible à la streptomycine et au chloramphénicol que les colibacilles ou les protéus. La néomycine est très active. La sensibilité au groupe des tétracyclines y est très variable, certaines espèces étant mieux inhibées par l'auréomycine que la terramycine ou inversement. L'antibiogramme souvent s'impose pour déterminer l'antibiotique de choix.

— Sensibilité des protéus (54 souches) :

	Sensibles	Résistants-limites	Résistants
Streptomycine	37 %	44 %	19 %
Chloramphénicol ..	62 %	29 %	9 %
Auréo-tétracycline .	0 %	25 %	75 %
Terramycine	3 %	22 %	75 %
Néomycine	82 %		18 %
Framycétine	71 %		29 %

Un grand nombre de protéus résistent à la streptomycine. Le chloramphénicol et la néomycine agissent bien. Les protéus sont franchement résistants au groupe des tétracyclines, à part la terramycine qui en inhibe quelques souches.

C) CONCLUSIONS.

1° Les souches d'entérobactéries isolées chez l'enfant ont un pourcentage moins élevé de résistance à la streptomycine que celles isolées chez l'adulte ces dernières années : en effet, si les travaux classiques donnent un pourcentage moyen de 28 % de souches résistant à la streptomycine chez les coliformes, nous n'avons trouvé que 7 à 12 % de souches résistantes au même antibiotique chez l'enfant, avec cependant un taux plus élevé, 26 % chez Paracoli aérogénès. Chez ces mêmes coliformes, le pourcentage de souches à résistance limite est très élevé.

Les auteurs classiques signalent 50 % de souches de protéus résistantes à la streptomycine, or nous n'en avons trouvé que 19 % à résistance franche, mais 44 % de ces souches avaient une résistance limite.

2° Les travaux précédemment cités donnaient 9 % de souches de coliformes résistantes au chloramphénicol : nous avons trouvé chez les coliformes des pourcentages de résistance variable, de 1 à 10 %, la moyenne étant de 7 à 8 % de souches résistantes. Cependant, chez Aérobacter aérogénès et Escherichia intermedium, nous n'avons pas trouvé de souches franchement résistantes, que des souches limites. Pour les protéus, nous avons trouvé 9 % de résistance au chloramphénicol, contre 20 % donné par les auteurs (Perret [94]). La majeure partie se situe aux alentours des taux de sensibilité-limite.

3° Dans le groupe des tétracyclines, nous avons trouvé un pourcentage de résistance très élevé, aussi bien chez les coliformes (53 à 75 %) que chez les protéus (75 %). C'est pourtant par les antibiotiques de ce groupe que se produisent surtout les accidents d'antibiothérapie. La meilleure sensibilité à ce groupe semble se trouver chez les paracoli. Dans ce groupe, l'auréomycine et la tétracycline ont généralement une action superposable; et il existe une meilleure sensibilité des

entérobactéries à la terramycine qu'à l'égard des deux autres antibiotiques.

4° La néomycine a une action remarquable sur toutes les variétés d'entérobactéries, puisque 82 à 92 % des souches y sont sensibles, selon les espèces, aussi bien chez les coliformes que chez les protéus. Ceci rejoint les résultats cliniques obtenus dans le traitement des diarrhées infantiles par la néomycine ou l'association néomycine-bacitracine (Julien Marie [59], Kaplan, Grumbach, Strauss, Nataf, Valla, Mme Penot [61], Cristiaens [26].

5° 70 à 80 % des germes sont également sensibles à la framycétine, confirmant les résultats cliniques obtenus dans les mêmes diarrhées, par la framycétine seule ou associée au chloramphénicol (Marquézy, Debray, Leveau, Grenier et Lepage [75], Laplane, Debray et Duché [66]).

Sensibilité des autres germes isolés :

A) LES ENTEROCOQUES

Nous avons cherché la sensibilité aux antibiotiques de 86 souches d'entérocoques isolés des selles d'enfant, et nous avons trouvé les taux suivants :

	Sensibles	Résistants-limites	Résistants
Pénicilline	4 %	16 %	80 %
Streptomycine	40 %	30 %	30 %
Auréo-tétracycline .	55 %	22 %	23 %
Terramycine	60 %	19 %	21 %
Chloramphénicol ..	65 %	15 %	20 %
Erythromycine ...	70 %	8 %	22 %
Néomycine	41 %		59 %

l'entérocoque isolé des selles est donc un germe assez résistant : insensible à la pénicilline, il est peu sensible à la streptomycine, où il existe un grand nombre de souches à résis-

tance limite. La néomycine a ici une action moins brillante que sur les entérobactéries et il existe 59 % des souches qui y résistent. Les antibiotiques les plus actifs sont donc l'érythromycine, le chloramphénicol et le groupe des tétracyclines, groupe dans lequel la terramycine agit le mieux.

Ces résultats serrent d'assez près les chiffres donnés par Perret [94] dans une statistique de 1955. Lutz et Troussel [72] avaient noté la faible action de la pénicilline sur l'entérocoque, mais la bonne efficacité de la terramycine, auréomycine et du chloramphénicol; la streptomycine avait une action moindre.

Hermann, Herell, Welmann et Géraci [54] indiquent une sensibilité de l'entérocoque à l'érythromycine à des concentrations de l'ordre de 0,6 γ/cc. Au contraire, la néomycine n'est pas l'antibiotique de choix vis-à-vis des entérocoques, car il faut des concentrations de 16,5 à 165 γ cc, chiffre énorme en comparaison des coliformes qui sont inhibés par 0,5 à 1,5 γ/cc de nécmycine dans la majorité des cas.

B) LES BACILLES PYOCYANIQUES

C'est sur cette catégorie de germes que l'évolution vers une résistance aux antibiotiques s'est le plus fait sentir. Perret [94] donne déjà des chiffres élevés de résistance : 68 % de souches résistantes à la streptomycine, 77 % à l'auréomycine, 55 % à la terramycine, 48 % à la chloromycétine; mais toutes nos souches provenant de selles d'enfant étaient résistantes à tous les antibiotiques, in vitro. Sur les boîtes de Pétri, un faible halo de sensibilité existait cependant autour de la nécmycine, correspondant à une sensibilité très limite. Des antibiotiques employés seuls, c'est celui qui semble le plus actif. Francillon, Genest, Pellerat [45], dans une étude de 49 souches, ont trouvé 65,3 % de souches résistantes à la néomycine, les 34,7 % sensibles étant inhibés par des taux de 1 à 15 γ/cc.

Déjà, des travaux tout récents faits à Bordeaux l'année

dernière (Moustardier, Bentegeat, Durand[88]; Durand[39]) ont montré la grande résistance du bacille pyocyanique à tous les antibiotiques. L'inhibition de ce germe n'est possible que par les associations d'antibiotiques, la meilleure étant l'association streptomycine-polymixine, puis chloramphénicol-polymyxine, streptomycine-soframycine, et chloramphénicol-bacitracine. Malheureusement, ces associations relativement efficaces laissent souvent un tel pourcentage de germes survivants que ceux-ci peuvent se substituer aux germes sensibles et entretenir l'affection (Servantie, Bentegeat, Mlle Dutoya, Marc [101]). De même les sulfamides, en particulier septoplix ont une bonne action sur certaines souches de Pseudomonas aeruginosa (Mollaret et Warluzel [82], Warluzel [111]; Moustardier, Bentegeat, Durand [88]). L'antibiogramme n'a donc que peu de valeur ici et il faut recourir aux associations d'antibiotiques.

C) LES STAPHYLOCOQUES

Nous n'avons testé aux antibiotiques que quelques souches des divers staphylocoques isolés dans les selles d'enfant. En effet, une importante étude, faite dans la même ville, aux mêmes lieux de prélèvement, avait recherché la sensibilité de ceux-ci aux antibiotiques. Nous nous bornerons simplement à citer les chiffres trouvés dans les différents groupes de prélèvement (Fontan, Verger, Bentegeat, Lapeyre-Mensignac, Estrade [44]; Estrade [42]) :

1° Enfants hospitalisés atteints d'affections diverses :

Groupe A (422 prélèvements).

2° Enfants de collectivité saine :

Groupe B (66 prélèvements).

3° Enfants vivant en milieu familial :

Groupe C (17 prélèvements).

Pourcentage de résistance par groupe :

	P	S	A	C	T
Groupe A	83,7	56,7	43,2	18,9	43,2
Groupe B	85	46	32,6	7,7	34,6
Groupe C	66	33	33	0	33

L'antibiotique le plus actif est le chloramphénicol, le moins actif la pénicilline ; le plus grand nombre de résistants aux cinq antibiotiques se trouve chez les enfants hospitalisés pour affections diverses, puis chez les enfants en collectivité.

Les staphylocoques de ville sont les plus sensibles, avec un retard important par rapport aux résultats trouvés dans les hôpitaux. Reprenant cette étude en janvier 1955, Bentegeat [5] isole une série encore plus mauvaise que lors de la précédente étude, sur une centaine d'antibiogrammes : en effet, 89 % des germes isolés sont résistants à la pénicilline, 72 % à la streptomycine, 68 % à l'auréomycine, 65 % à la terramycine, 52 % au chloramphénicol, 40 % à l'érythromycine, 60 % à la bacitracine. A cet antibiotique, les 40 souches sensibles nécessitaient de fortes concentrations, possibles par l'emploi local de ce dernier. Cette statistique ne montre pas, en tout cas, un abaissement considérable par l'érythromycine du chiffre des germes théoriquement hors d'atteinte.

Monnier, Levrat et Chevrel [84], étudiant la sensibilité de 50 souches de staphylocoques pathogènes, ont trouvé une sensibilité de 50 souches à l'érythromycine, mais cette étude ne concerne pas les staphylocoques isolés des selles, beaucoup plus résistants. Le concentrations inhibitrices seraient de l'ordre de 0,05 à 0,10 γ par cc (Francillon, Genest, Pellerat [45]).

— En résumé, la sensibilité de ce groupe de germes à l'égard des antibiotiques est donc très variable.

1° Le bacille pyocyanique s'est montré résistant aux antibiotiques usuels. Nous ne l'avons rencontré que chez des enfants vivant en collectivité. La contamination joue un grand

rôle dans sa présence et dans sa résistance particulière aux antibiotiques.

2° Le groupe des cocci isolés des selles garde un spectre de sensibilité plus étendu que celui des entérobactéries : le groupe des tétracyclines, renforcé par l'érythromycine garde ici une certaine action, et s'ajoute aux antibiotiques actifs sur les cocci comme sur les entérobactéries : streptomycine-chloramphénicol et néomycine.

— Sur l'entérocoque : les antibiotiques de choix sont l'érythromycine et le chloramphénicol.

Un peu moins actifs sont l'auréomycine, la terramycine, la tétracycline et la streptomycine. La néomycine rentre dans ce groupe de sensibilités variables.

Un grand nombre de souches résiste à la pénicilline.

— Sur le staphylocoque : les antibiotiques de choix sont les mêmes : chloramphénicol et érythromycine, auxquels il existe peu de souches résistantes.

A un degré moindre, néomycine, auréomycine, terramycine, sanclomycine et streptomycine : un peu plus de la moitié des souches y résistent.

Il existe, comme pour l'entérocoque, un très fort pourcentage de résistance à la pénicilline.

CHAPITRE IV

MODIFICATIONS DE LA FLORE INTESTINALE AEROBIE SOUS L'INFLUENCE DES ANTIBIOTIQUES

Cette étude a porté sur les 96 enfants malades qui ont reçu des antibiotiques divers, après contrôle antérieur de la flore par coproculture. 80 enfants ont été hospitalisés dans les services de médecine et chirurgie infantile; 16 ont été traités en pouponnière de l'Assistance Publique.

Pour chaque antibiotique ou pour chaque association, nous étudierons :

a) Les modifications bactériologiques globales des selles : richesse, répartition, prédominance.

b) Les variations intéressant les coprocultures : rapport quantitatif des germes en culture, apparition ou disparition d'espèces par rapport au premier examen.

Dans des traitements de longueurs moyenne ou de longue durée.

Les germes étudiés ont été les mêmes que ceux que nous avons recherchés dans notre étude de la flore normale : entérobactéries, entérocoques, staphylocoques, pyocyaniques, levures. La plupart des traitements furent de durée moyenne (8 à 10 jours) et à doses moyennes. Nous n'avons pas observé d'accidents cliniques graves au cours de ces traitements, ni dans les traitements de longue durée où les modifications de la flore fécale sont pourtant importantes. Cependant, nous avons fréquemment rencontré après usage des antibiotiques, des selles

molles, quelquefois désodorisées, ou des diarrhées légères, surtout après chloramphénicol, tétracycline et néomycine.

Les antibiotiques employés ont été les suivants :

Pénicilline : 8 cas;
Streptomycine : 10 cas;
Chloramphénicol : 17 cas.
Auréomycine : 10 cas;
Terramycine : 10 cas;
Néomycine : 6 cas;
Sanclomycine : 10 cas;
Erythromycine : 10 cas;
Pénicilline-streptomycine : 11 cas;
Pénicilline-streptomycine-chloramphénicol : 1 cas;
Pénicilline-streptomycine-érythromycine : 1 cas;
Erythromycine-chloramphénicol : 1 cas;
Spiramycine-érythromycine : 1 cas.

Les données antérieures.

Comme nous l'avons étudié dans le précédent chapitre, la flore microbienne du tube digestif est riche et variée : bien que la flore rouge soit la plupart du temps prédominante, les bactéries et les cocci gram-positifs existent également en grande quantité. Tous ces germes aérobies et anaérobies constituent un ensemble où règne une certaine harmonie, par interaction des germes les uns sur les autres, par élaboration de véritables antibiotiques ou de facteurs limitants, comme les colicines de Gratia et Frédéricq (Brisou [10-11]). Il est certain que si un antibiotique à large spectre vient supprimer une partie de cette flore intestinale, une partie de ces facteurs d'interaction ne sera plus excrétée, déterminant un déséquilibre plus ou moins important, selon l'intensité et la durée du traitement antibiotique.

Ce déséquilibre microbien peut déjà être noté à l'examen direct des selles du sujet traité : en effet, si on suit quotidien-

nement l'évolution des entérobactéries dans les selles, on voit dans la majorité des cas, le chiffre des entérobactéries tomber en quelques jours à un taux très bas, parfois inférieur à 1.000 germes par gramme de selles humides (Chabbert [20]. R. Goiffon et B. Goiffon [48]) qui ont étudié les signes coprologiques des diarrhées par antibiotiques, remarquent l'appauvrissement de cette flore globale, parfois monomorphe, composée en majorité de gram-négatifs, avec peu ou pas de bâtonnets gram-positifs, des cocci en nombre plus ou moins grand, ou des levures. Cette disparition des gros bâtonnets gram-positifs, se solde d'ailleurs par une désodorisation complète des selles.

Ces modifications de la flore ont été également étudiées expérimentalement par Carrère et Roux (17) chez le cobaye et le chat soumis à un antibiotique particulièrement polyvalent : l'oxytétracycline. Les auteurs, après 48 heures d'antibiotiques, constatent chez le chat et le cobaye un appauvrissement considérable de la flore rouge (E. coli, coliformes, Fecalis alcaligenes), ainsi qu'une diminution du staphylocoque non pathogène, mais une plus grande fréquence de l'entérocoque.

Brisou et Ardisson (14), sur 20 selles de malades traités à divers antibiotiques, notent également la grande pauvreté qualitative et quantitative des selles, les espèces gram-positifs dominant l'image microscopique. Les coliformes normalement toujours présents et appartenant à des espèces variées, sont très restreints, et il y a sélection fréquente de protéus et d'entérocoques.

Maury (77) constate également la destruction de Fécalis alcaligènes et des coliformes après traitement à l'auréomycine, terramycine et chloramphénicol ; les entérocoques, staphylocoques et protéus résistants peuvent proliférer. Les mêmes résultats sont retrouvés par Jacob, Schweinburg, Rutenberg (cités par Duchesnay [36]), Dearing et Heilmann (28), et par Beker et Pulasky (4) : les coliformes peuvent disparaître, au profit des protéus, pseudomonas et des levures.

Mathieu du Fossey (76), étudiant l'érythromycine, note son inactivité sur les entérobactéries, mais sa grande activité sur les germes gram-positifs.

Nos résultats.

La majorité des enfants ont subi des traitements de longueur moyenne : de 6 à 12 jours; sur 96, seulement 15 enfants ont eu des traitements durant plusieurs semaines, de 15 jours à 2 mois. Si dans les traitements de courte durée, nous avons pu noter quelques modifications, ce sont surtout les longues thérapeutiques qui apportent les bouleversements les plus grands.

Cet effet destructif de l'antibiotique vis-à-vis de la flore est maximum après 48 heures, puis se repeuple une flore à partir des espèces microbiennes qui ont survécu. Les expériences de Carrère et Roux (17) l'ont bien montré chez le cobaye et le chat, animaux à flore intestinale voisine de celle de l'homme. Nous avons pu nous-même l'observer dans quelques cas de très courts traitements post-opératoires, comme nous le verrons plus loin.

Pour étudier le rapport des germes en coproculture, nous avons déterminé la surface couverte par les colonies microbiennes, isolées sur milieu écsine-bleu de méthylène coulé en boîte de Pétri, après 24 heures d'étuve à 37°. Comme il y a des germes qui cultivent plus vite que les autres, le protéus par exemple, ce rapport n'a de valeur que si on emploie la même technique aux examens précédant et suivant le traitement. Le chiffre donné pour chaque germe est fonction de la surface qu'occupaient ses colonies par rapport à la surface totale de culture.

ANTIBIOTIQUES EMPLOYES SEULS

I. — **Pénicilline** (8 cas).

Les enfants examinés avaient reçu de la pénicilline pen-

dant 4 à 8 jours, à des doses variant entre 200.000 et 800.000 u. par jour.

a) **Examen bactériologique global des selles.** — Il ne nous a montré aucune modification très sensible de cette flore. La richesse et le rapport des bacilles gram-négatifs, des bâtonnets anaérobies gram-positifs et des cocci reste semblable après traitement. Dans trois cas sur huit, nous avons cependant noté une diminution des bacilles gram-positifs assez nette, bacilles sans doute sensibles à la pénicilline. A peine perceptible pour les courts traitements de trois à quatre jours, elle est plus nette après 6 à 8 jours. En voici un exemple :

M... (Suzanne), chirurgie : traumatisme à un doigt. Pénicilline : 800.000 u. 8 jours.

Avant traitement. — Flore rouge prédominante : bacilles gram—, 60 %; bacilles gram+, 30% ; cocci, 10 %.

Après traitement. — Flore rouge prédominante : bacilles gram—, 70 %; bacilles gram+, 5 à 10 %; cocci, 20 à 25 %.

Dans ce cas, la lame montrait une nette diminution des bacilles gram-positifs.

b) **Modification de la coproculture.** — Après traitement, la coproculture s'est montrée identique à la précédente dans 7 cas sur 8, sans modifications de rapport quantitatif entre les entérobactéries, sans appauvrissement des coliformes, ni exaltation des protéus.

Dans aucune coproculture, nous n'avons obtenu de protéus s'il n'existait pas déjà à la première coproculture.

Dans un cas, cependant, celui qui est cité plus haut, nous avons noté la disparition d'Aerobacter aerogenès au deuxième examen, et l'apparition sur milieu de chapman de staphylocoques dorés :

Avant traitement. — Le premier examen montrait : Escherichia coli, 6/10; Aerobacter aerogenès, 2/10: Protéus retgerii, 1/10: Entérocoques, 1/10 des germes isolés; Staphylocoques blancs, +.

Après traitement. — E. coli, 7/10; Protéus, 2/10; Entérocoques, 1/10; Staphylocoques blancs et dorés, ++.

Nous n'avons jamais noté l'apparition de Candida albicans, ou son augmentation s'il existait déjà avant le traitement.

II. **Influence de la streptomycine** (10 cas), **et du chloramphénicol** (17 cas).

Ce sont deux antibiotiques polyvalents, actifs aussi bien sur les germes gram-négatifs que sur de nombreux gram-positifs. Si nous les avons étudiés ensemble, c'est que dans les traitements de moyenne durée, ils ont une action rigoureusement semblable. Au contraire, nous les différencierons dans les longs traitements, car leur action sur la flore intestinale est alors différente.

1) **Traitements de durée moyenne** (3 à 10 jours) :

a) **Examen bactériologique global des selles.** — L'appauvrissement de la flore intestinale provoqué par ces deux antibiotiques est global, touchant les gram-négatifs et les gram-positifs. La flore reste cependant à prédominance rouge, mais les frottis ne montrent plus la richesse des examens antérieurs au traitement. Si les deux flores diminuent ensemble, la flore rouge est cependant plus touchée que la flore bleue. Ici, le taux des germes gram-positifs par rapport aux gram-négatifs est plus important que dans les selles normales, bien que non prédominant. Ce sont surtaut les cocci (entérocoques et staphylocoques) qui augmentent, car ces deux antibiotiques détruisent une grande partie des bacilles gram-positifs, sauf quelques rares espèces (Goiffon [31]; Brisson et Ardisson [55]).

En voici quelques exemples :

L... (Serge), chirurgie, 1 an. — Streptomycine, 0,50 g pendant 8 jours.

Avant traitement. — Flore rouge prédominante : bacilles gram—, 80 %; bacilles gram+, 10 %; cocci, 10 %.

Après traitement. — Flore rouge prédominante, appauvrie : bacilles gram—, 60 %; bacilles gram+ : rares germes disséminés; cocci, 40 %.

G... (Alain), ostéomyélite, 3 mois. — Tifomycine, 0,25 g par jour. Examen après 10 jours.

Avant traitement. — Flore rouge prédominante, riche : bacilles gram—, 70 %; bacilles gram+, 10 %; cocci, 20 %.

Après traitement. — Flore rouge prédominante, appauvrie : bacilles gram—, 60 %; bacilles gram+ : rares; cocci, 40 %.

Donc, si la flore reste à prédominance rouge, le taux des gram-positifs augmente par rapport à celui qui existe avant traitement.

b) **Modifications de la coproculture.** Elles jouent surtout sur le rapport quantitatif des germes de la flore rouge, après isolement. On retrouve les mêmes germes au second examen, mais dans des rapport différents : diminution des colibacilles aux dépens d'un protéus ou d'un paracoli. Il est fréquent de noter une plus grande richesse de l'isolement en staphylocoques et entérocoques. Dans les deux exemples précédemment cités, nous avons isolé :

L... (Serge). — Streptomycine.

Avant traitement. — Escherichia coli, 7/10; Paracoli aerobacter, 1/10; Aerobacter aerogenès, 1/10; Entérocoques, 1/10; Staphylocoques blancs, +.

Après traitement. — E. coli, 3/10; Paracoli, 3/10; Aerobacter, 3/10; Entérocoques, 1/10; Staphylocoques blancs, +++.

G... (Alain). — Chloramphénicol.

Avant traitement. — Eschérichia coli, 6/10; Protéus vulgaris, 2/10; Paracoli aerogenès, 1/10; Entérocoques, 1/10; Staphylocoques, rares.

Après traitement. — E. coli, 4/10; Protéus, 3/10; Paracoli, 2/10; Entérocoques, 1/10; Staphylocoques blancs, +.

Si les mêmes germes se retrouvent, leur rapport quantitatif se modifie. Ce sont les colibacilles qui sont les plus touchés, au profit des autres espèces, en particulier du protéus et de certains paracoli. L'augmentation des cocci à l'examen direct se retrouve également en culture.

2) **Traitement de longue durée :**

a) **Modifications de la flore globale.** — Ces modifications sont également semblables pour les deux antibiotiques : il est fréquent de trouver à l'examen direct une flore à prédominance franchement bleue. Cette flore bleue est constituée par deux sortes de germes, en quantité variable : staphylocoques et entérocoques, par quelques rares bacilles gram-positifs, et par des levures en plus ou moins grande quantité. La flore rouge est pauvre et disséminée sur le frottis.

Voici les exemples de quatre enfants qui, au premier examen, avaient une flore rouge normale.

Quey... — Méningite tuberculeuse.

Après vingt jours de streptomycine. — Flore bleue prédominante, 80 % : levures, 20 %; cocci, 40 %; entérocoques, 20 %; rares bâtonnets gram-positifs.

Flore rouge : 20 %.

Mon... (François). — Primo-infection.

Après un mois de streptomycine. — Flore bleue, 90 %; entérocoques, 30 %; staphylocoques, 50 %; levures, 10 %.

Flore rouge, 10 %.

T... (Christ.). — Endocardite.

Après deux mois de tifomycine. — Flore bleue prédominante, 80 % : staphylocoques, 40 %; entérocoques, 40 %; nombreuses levures.

Flore rouge, 20 %.

Lam... (Christ.).

Après quinze jours de tifomycine. — Flore bleue prédominante, 70 % : entérocoques, 30 %; staphylocoques, 30 %; levures, 10 %.

Flore rouge, 30 %.

Les germes gram-positifs prédominent donc nettement. Les levures du type Candida albicans sont également nombreuses sur les étalements, en plus grande quantité qu'aux premiers examens.

b) **Modifications de la coproculture.** Elles sont fréquentes et variées dans ces traitements de longue durée : mais ici, le chloramphénicol a une action plus marquée que la streptomycine.

Sous l'influence de la streptomycine :

En dehors de l'augmentation en culture, du staphylocoque et des entérocoques, les entérobactéries subissent de grandes variations :

— Diminution des colibacilles, mais jamais de disparition dans 4 cas sur 5 ;

— Diminution des coliformes ou disparition lors du second examen dans 3 cas sur 5 ;

— Apparition de protéus qui n'existait pas auparavant dans 1 cas sur 5 ;

— Apparition de pyocyaniques après quelques temps de traitement et de staphylocoques dorés dans 2 cas sur 5.

Voici trois exemples de modifications révélées par la coproculture, les deux premiers étant ceux que nous avons cités au paragraphe de la flore globale.

Quey... — Le premier examen montrait :

Avant traitement. — Escherichia coli, 7/10; Aerobacter aerogenès, 1/10; Protéus vulgaris, 1/10; entérocoques, 1/10; staphylocoques blancs, +; levures, +.

Après traitement. — E. coli, 5/10; Aerobacter, néant; Protéus, 4/10; entérocoques, 1/10; staphylocoques, ++; levures, +++; apparition de quelques colonies de Pseudomonas aeruginosa.

Ici, nous avons une diminution de colibacilles au profit du protéus. Aerobacter aerogenès a disparu du second examen.

Les staphylocoques ont augmenté de nombre, ainsi que les levures qui ont pris une grande extension. Le bacille pyocyanique est apparu au second examen : Même s'il provient d'une contamination exogène, les troubles de la flore permettent son développement et sa pullulation, car nous ne l'avons que rarement rencontré dans les coprocultures de collectivité, chez les autres enfants (14 %).

Mon... (Francis).

Avant traitement. — Eschérichia coli, 6/10; Aerobacter aerogenès, 1/10; Esch. intermédium, 2/10; entérocoques, 1/10; staphylocoques blancs, +.

Après traitement. — E. coli, 6/10; Aerobacter, néant; E. intermédium, 1/10; entérocoques, 3/10; staphylocoques blancs, +++.

On remarque également dans cet exemple la diminution du nombre des colibacilles surtout d'Esch. intermedium, la disparition d'Aerobacter aerogenès, et la grande augmentation des entérocoques et des staphylocoques.

Mart... (Ren.) — Coxalgie. Après quinze jours de streptomycine.

Avant traitement. — Eschérichia coli, 7/10; Paracoli aerogenès, 2/10; entérocoques, 1/10; staphylocoques, +.

Après traitement. — E. coli, 6/10; Paracoli, 1/10; entérocoques, 1/10; staphylocoques, +: apparition de Protéus vulgaris, 2/10.

On note ici l'apparition d'un protéus qui n'existait pas au premier examen.

– **Sous l'influence du chloramphénicol :**

Bien que classiquement l'appauvrissement des selles en germes soit global, et que l'équilibre entre les différentes souches soit conservé (A. d'Agata [27]), il nous est fréquemment arrivé de noter par rapport au premier examen, la diminution des colibacilles et la substitution du protéus à leur place.

Les disparitions complètes d'un germe, d'un examen à l'autre, sont ici plus fréquentes : alors qu'avec la streptomy-

cine, nous n'avions noté que la disparition des paracoli, en particulier Aerobacter aerogenès, ici un plus grand nombre d'espèces peut être touché; ceci s'explique d'ailleurs par la meilleure sensibilité des entérobactéries au chloramphénicol qu'à la streptomycine.

Nous avons observé, dans 8 longs traitements :

— Une diminution ou une disparition complète au second examen d'E. coli, d'E. intermedium, dans 3 cas sur 8.

— Une diminution ou une disparition des paracoli, dans 4 cas sur 8.

— L'augmentation des protéus dans 2 cas sur 8, ou paradoxalement sa disparition dans 1 cas lors du deuxième examen.

— Le développement de bacilles pyocyaniques (2 cas sur 8) ou de staphylocoques dorés et de levures dans 3 cas sur 8.

Il peut arriver qu'à la place d'un protéus, un paracoli résistant se développe, ou un Aerobacter aerogenès (Brisou et Ardisson [55].

— Le premier exemple montre la disparition au deuxième examen, des colibacilles :

Liv... — Pouponnière. Après huit jours de tifomycine.

Avant traitement. — Escherichia coli, 4/10; Protéus mirabilis, 4/10; Paracoli intermédium, 1/10; entérocoques, 1/10; staphylocoques, +.

Après traitement. — E. coli, néant; Protéus, 4/10; Paracoli, 2/10; entérocoques, 4/10; staphylocoques blancs et dorés, ++; ainsi que quelques B. pyocyaniques.

— Le deuxième exemple montre, au second examen, la diminution des colibacilles par rapport aux protéus, et la disparition d'un paracoli : Paracoli aerogenès.

Mal... (Cl.), Eysinoff. — Après une dizaine de jours de tifomycine.

Avant traitement. — Eschérichia coli, 6/10; Paracoli aerogenès, 1/10; Aerobacter aerogenès, 1/10; Protéus vulgaris, 1/10; entérocoques, 1/10.

Après traitement. — E. coli, 2/10; Paracoli, néant; Aerobacter, 1/10; Protéus, 4/10; entérocoques, 3/10.

— Le troisième exemple montre au cours d'un traitement à la tifomycine de durée moyenne (8 jours) mais intense, la disparition d'un paracoli et d'un protéus présents au premier examen, deux souches sensibles à cet antibiotique.

Gari... (Richard). — Après huit jours de tifomycine.

Avant traitement. — E. coli, 5/10; Paracoli escherichia, 1/10; Protéus mirabilis, 2/10; Paracoli aerogenès, 1/10; entérocoques, 1/10.

Après traitement. — E. coli, 6/10; Paracoli et Protéus, néant; Paracoli aerogenès, 2/10; entérocoques, 2/10.

En conclusion : Si l'influence de la streptomycine et du chloramphénicol sont analogues pour les traitements de courte ou de moyenne durée, le chloramphénicol a une action destructrice plus marquée quand il s'agit d'un long traitement, car le nombre de souches d'entérobactéries sensibles à cet antibiotique est plus élevé.

III. — **Influence du groupe des tétracyclines :** 10 cas de chlortétracyline, 10 cas d'oxytétracycline, 10 cas de tétracycline.

Comme l'ont montré les travaux antérieurs, la flore rouge et la flore bleue sont touchées :

Dans la flore rouge, ce sont les coliformes, les paracoli, Fécalis alcaligenès qui disparaissent, au profit souvent des protéus ou des Pseudomonas.

Dans la flore bleue, ce sont les anaérobies gram-positifs qui disparaissent, ainsi qu'une partie des entérocoques, au profit des staphylocoques résistants qui prolifèrent.

L'apparition des levures et leur pullulation est également fréquente.

Si pour les antibiotiques précédents (streptomycine, chloramphénicol) certaines espèces de bacilles gram-positifs persistaient, ici il y a une disparition complète de ces germes.

Les modifications de la flore ne se voient que si les entérobactéries sont sensibles à ce groupe. Dans les cas où les espèces étaient sensibles, nous n'avons pas jugé nécessaire de tenir compte ici de la longueur du traitement, car nous avons remarqué que même dans les courts traitements (3 à 4 jours) les bouleversements de la flore sont considérables. Ces processus ne font que s'accentuer si l'antibiotique continue à être absorbé : c'est le mécanisme des sélections en chaîne qui continue à provoquer l'appauvrissement de la flore.

a) **Modifications bactériologiques globales de la flore.** — Elles sont importantes : nous avons, tantôt une flore qui reste à prédominance gram-négative, tantôt qui devient gram-positive prédominante, quelle que soit la longueur du traitement, comme le montreront les exemples que nous allons citer. La diminution des germes gram-négatifs est évidente sur le frottis, et la flore bleue, même dans les cas où la prédominance reste rouge, est très augmentée par rapport aux selles normales. Cette flore bleue est exclusivement augmentée par la pullulation des staphylocoques, car les entérocoques sont très raréfiés, et les bacilles gram-positifs ont disparu. Il est également fréquent de rencontrer à l'examen direct de nombreuses levures, qui contribuent à donner au frottis sa prédominance bleue.

La flore est restée à prédominance rouge surtout dans les cas où l'antibiogramme des espèces d'entérobactéries isolées montrait une grande résistance à la tétracycline donnée.

Ser... (Marie-Josée). — Coqueluche. Après douze jours de tétracycline.

Avant traitement. — Très riche, à prédominance rouge : bacilles gram—, 70 %; bacilles gram+, 20 %; cocci, 10 % (entérocoques + staphylocoques).

Après traitement. — Appauvrie, rouge prédominante : bacilles gram—, 60 %; bacilles gram+, néant %; cocci, 40 % (staphylocoques seulement, très rares entérocoques).

Ber... (Alain). — Coqueluche. Après douze jours de tétracycline.

Avant traitement. — Flore très riche, à prédominance rouge : bacilles gram—, 80 %; bacilles gram+, 10 %; cocci, 10 % (entérocoques + staphylocoques).

Après traitement. — Flore rouge, appauvrie : bacilles gram—, 70 %; bacilles gram+, néant %; cocci, 30 % (staphylocoques).

Dans la flore bleue, il y avait donc pour ces deux cas, prédominance des staphylocoques au dépens des entérocoques et des gram-positifs qui avaient disparu.

Ma... (Catherine). — Coqueluche. Après douze jours de tétracycline.

Avant traitement. — Flore riche, rouge prédominante : bacilles gram—, 60 %; bacilles gram+, 20 %; cocci, 20 %; pas de levures.

Après traitement. — Flore pauvre, à prédominance bleue : bacille gram—, 30 %; bacilles gram+, néant; cocci, 50 %; très nombreuses levures, 20 %.

Duph... — Anthrax. Après neuf jours de terramycine.

Avant traitement. — Flore rouge dans les mêmes proportions que l'exemple précédent.

Après traitement. — Flore bleue : bacilles gram—, 40 %; bacilles gram+, néant; cocci, 50 %; nombreuses levures, 10 %.

Il serait fastidieux d'énumérer d'autres exemples, disons simplement que nous avons trouvé :

— Chez 10 malades soumis à la terramycine : 3 flores à prédominance bleue;

— Chez 10 malades soumis à l'auréomycine : 2 flores à prédominance bleue;

— Chez 10 malades soumis à la sanclomycine : 1 flore à prédominance bleue.

a) **Modifications de la coproculture :**

Elles correspondent aux modifications de la flore; cependant si les auteurs constataient la disparition d'Esch. coli, dans ces divers traitements, nous n'avons jamais pu constater un cas de disparition totale de ce germe dans la coproculture. Il a toujours été diminué au second examen, mais présent.

Ceci tient sans doute au grand nombre de souches qui sont actuellement résistantes ou résistantes-limites à cet antibiotique.

A part cette raréfaction extrême du colibacille, nous avons surtout remarqué :

— Disparition d'Esch. intermedium : traitement à la terramycine : 2 cas sur 10, traitement à l'auréomycine : 2 cas sur 10, traitement à la sanclomycine : 1 cas sur 10.

— Disparition de Paracoli aerogenès, escherichia et intermedium : traitement à la terramycine : 3 cas sur 10, traitetement à l'auréomycine : 1 cas sur 10, traitement à la sanclomycine : 1 cas sur 10.

— Diminution des colonies d'Aerobacter aerogenès : Terramycine, 2 cas sur 10; auréomycine, 1 cas sur 10; sanclomycine, 1 cas sur 10.

— Augmentation de la richesse en protéus des selles : Terramycine, 5 cas sur 10; auréomycine, 2 cas sur 10; sanclomycine, 2 cas sur 10.

— Apparition de B. pyocyaniques : 1 fois à l'auréomycine et sanclomycine; 2 fois à la terramycine.

Dans la flore bleue, les entérocoques sont souvent touchés.

Nous avons noté :

— Diminution des entérocoques : fréquente avec les trois antibiotiques.

— Disparition des entérocoques : 2 fois à la sanclomycine, 1 fois à la terramycine.

Les staphylocoques sont constamment augmentés, avec apparition possible de staphylocoques dorés à critère pathogène :

— Apparition des staphylocoques dorés : 3 fois à la terramycine, 2 fois à l'auréomycine, 1 fois à la sanclomycine.

Les levures, rarement rencontrées au premier examen, sont fréquentes après traitement.

Aux flores précédemment citées, correspondaient les coprocultures suivantes :

Ser... (M.-J.).

Avant traitement. — Eschérichia coli, 6/10; Protéus vulgaris, 2/10; Aerobacter aerogenès, 1/10; entérocoques, 1/10; staphylocoques blancs, +.

Après traitement. — E. coli, 4/10; Protéus, 6/10; Aerobacter, 1 colonie; entérocoques, néant; staphylocoques dorés, +++.

Dans ce cas, on constate :

— L'augmentation du protéus au dépens d'Esch. coli.

— La diminution d'Aerobacter aerogenès.

— l'apparition au second examen, de staphylocoques dorés.

— La disparition des entérocoques.

Ber... (Alain).

Avant traitement. — Escherichia coli, 5/10; Protéus retgerii, 3/10; Paracoli aerogenès, 1/10; entérocoques, 1/10; staphylocoques blancs, +.

Après traitement. — E. coli, 1/10; Protéus retgerii, protéus mirabilis, 9/10; Paracoli aerogenès, 2 colonies; entérocoques, 1 colonie; staphylocoques dorés, +++.

La réduction des coliformes s'est accompagnée d'une augmentation considérable du taux des protéus dans les germes isolés au second examen; une seule variété de protéus avait été isolée à la première coproculture, nous en avons trouvé deux à la seconde. Les entérocoques avaient laissé place dans la flore bleue, à un grand nombre de staphylocoques dorés à critère pathogène.

Ma... (Catherine).

Avant traitement. — Escherichia coli, 6/10; Protéus vulgaris, 2/10; Paracoli intermédium, 1/10; entérocoques, 1/10; staphylocoques, rares.

Après traitement. — E. coli, 4/10; Protéus, 6/10; Paracoli, néant; entérocoques, néant; staphylocoques dorés, +++; quelques colonies de B. pyocyaniques.

— La disparition des paracoli s'est accompagnée ici, à côté de l'augmentation des protéus, de l'apparition de quelques colonies de Pseudomonas aeruginosa. Le staphylocoque doré se retrouve également très abondamment.

Duph... — Chirurgie.

Avant traitement. — Escherichia coli, 5/10; Esch. intermédium, 2/10; Aerobacter aerogenès, 2/10; entérocoques, 1/10; staphylocoques dorés, +.

Après traitement. — E. coli, rares colonies; E. interm., néant, Aerobacter, 9/10; entérocoques, rares colonies; staphylocoques dorés, ++.

Aerobacter aerogenès s'est comporté à la façon du protéus des autres selles. Il s'est multiplié au dépens des deux variétés d'escherichia. A l'antibiogramme, ce germe s'est révélé résistant au groupe des tétracyclines, alors que les deux variétés d'escherichia y étaient sensibles.

En conclusion. — Ce groupe d'antibiotiques a une action très marquée sur la flore intestinale de l'enfant, quand cette flore est sensible et quelle que soit la longueur du traitement. Si nous n'avons jamais remarqué la disparition complète d'Escherichia coli, les autres coliformes ont été fréquemment détruits. Le protéus, souvent résistant à ce groupe d'antibiotiques pullule à la faveur du déséquilibre provoqué dans la flore.

Dans la flore bleue, c'est le staphylocoque résistant qui prolifère, ces antibiotiques touchant les entérocoques et les bacilles gram-positifs. L'apparition des levures est fréquente.

Dans ce groupe d'antibiotiques, c'est l'oxytétracycline qui a la plus forte action sur la flore intestinale. La chlortétracycline et la tétracycline ont une action moindre et presque équivalente. Cependant, dans les cas que nous avons étudiés, la tétracycline s'est souvent montrée moins active sur la flore, moins bouleversante que la chlortétracycline. C'est ce dernier antibiotique qui semble le mieux toléré.

IV. — **Influence de l'érythromycine** (10 cas) :

Cet antibiotique n'a que peu d'action sur la flore intesti-

nale. Les entérobactéries sont toutes insensibles à cet antibiotique, comme nous l'avons étudié dans un précédent chapitre; la flore rouge reste donc inchangée.

Seule la flore bleue subit des modifications; antibiotique par excellence des gram-positifs (Mathieu du Fossey [76]) son action s'étend sur les anaérobies gram-positifs, et sur les cocci : entérocoques et souches de staphylocoques sensibles à cet antibiotique.

a) **Modifications de la flore globale.** — Dans les dix cas étudiés, nous n'avons jamais remarqué d'appauvrissement de la flore après traitement. La flore reste à prédominance rouge, souvent à un pourcentage plus important qu'elle ne l'était auparavant, car, en effet, la flore bleue est diminuée, bacilles gram-positifs, entérocoques et staphylocoques étant souvent supprimés.

Dans 3 cas sur 10, nous avons noté une flore bleue à un taux analogue à celle d'avant traitement, mais uniquement constituée de staphylocoques, les entérocoques ayant disparu.

Les levures étaient augmentées dans les selles des malades traitées dans 3 cas sur 10.

Dup... — Chirurgie. Après douze jours d'érythromycine.

Avant traitement. — Flore riche à prédominance rouge : bacilles gram—, 70 %; bacilles gram+, 10 %; cocci, 20 % (staphylocoques, entérocoques, pas de levures).

Après traitement. — Flore riche, rouge, prédominante, appauvrissement marqué de la flore bleue : bacilles gram—, 80 %; bacilles gram+, rares; cocci (staphylocoques), 10 %; levures, 10 %.

Presci... (Anna). — Médecine. Après six jours d'érythromycine.

Avant traitement. — Flore riche, à prédominance rouge : bacilles gram—, 60 %; bacilles gram+, 10 %; cocci, 30 % (entérocoques, nombreux staphylocoques, rares levures).

Après traitement. — Flore riche, rouge : bacilles gram—, 60 %; flore bleue : gram+, néant; cocci, 40 %; entérocoques, néant; très nombreuses levures.

D'Hu... (collectivité). — Après cinq jours d'érythromycine.

Avant traitement. — Flore riche, prédominante rouge : bacilles gram—, 60 %; bacilles gram+, rares %; cocci, 40 % (staphylocoques à critère pathogène).

Après traitement. — Flore riche, rouge : bacilles gram—, 90 %; bacilles gram+, rares; cocci, 10 % (entérocoques seulement).

Dans le cas de Presci... (Anna), le staphylocoque était résistant à cet antibiotique. Dans le troisième cas, le staphylocoque très sensible à l'érythromycine, a disparu après traitement. On ne note donc que des modifications de la flore bleue.

b) **Modifications de la coproculture.** — Dans 10 cas sur 10, nous avons retrouvé rigoureusement les mêmes entérobactéries avant et après traitement, dans les mêmes rapports d'isolement. Il n'y a jamais eu de diminution des colibacilles ou des paracoli au profit d'un protéus ou d'un aerobacter. Dans un cas, nous avons remarqué l'augmentation de staphylocoques après traitement, ceux-ci étant résistants à l'antibiotique; dans les autres cas, il y avait une nette diminution des staphylocoques et une fois leur disparition a été complète. Pseudomonas aeruginosa est apparu une fois à la seconde coproculture.

Dup... — Même flore aux deux coprocultures, dans le même rapport (Escherichia coli, Protéus mirabilis, Paracoli aerogenès).

— Diminution des entérocoques et des staphylocoques.

— Apparition de quelques levures en culture.

Presci... (Anna). — Même flore aux deux coprocultures (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Protéus mirabilis)

— Diminution des entérocoques.

— Augmentation des staphylocoques résistants.

— Très nombreuses levures après traitement.

D'Hu...

Avant traitement. — Escherichia coli, 5/10; Paracoli escherichia, 2/10; Providence, 2/10; entérocoques, 1/10; staphylocoques dorés, +++.

Après traitement. — E. coli, 6/10; Paracoli, 2/10; Providence, 2/10; entérocoques, 1 colonie; staphylocoques dorés, néant.

En conclusion : Cet antibiotique est extrêmement bien toléré : Les modifications de la flore gram-négative sont inexistantes, seule la flore bleue est touchée, sauf les souches de staphylocoques résistantes à cet antibiotique.

V. — **Influence de la néomycine :**

A la suite des travaux de Poth [95] et de ses collaborateurs, à la suite des publications de Ravina [97], Francillon, Genest et Pellerat [45], la néomycine est apparue comme un antibiotique extrêmement actif sur la flore intestinale, capable de négativer la coproculture après quelques jours de traitement. Dans notre étude sur la sensibilité des entérobactéries, nous avions trouvé 80 à 92 % de souches diverses sensibles à cet antibiotique. Au contraire, il existait des staphylocoques et des entérocoques résistants à cet antibiotique à un taux plus élevé, et le bacille pyocyanique n'avait qu'une sensibilité très limitée. Nous avons observé sur les selles de six enfants l'action de la néomycine, sur une flore non perturbée à l'origine. Notre expérience a été volontaire, en voici les résultats :

a) **Modification de la flore globale :**

1. Debi... (Danielle), 11 mois. — Après 48 heures de néomycine : 0,25 g par 24 heures.

Avant traitement — Flore de densité moyenne, à prédominance bleue (enfant nourri au lait maternel) : bacilles gram+, 80 %; bacilles gram—, 10 %; cocci, 10%; quelques levures.

Après traitement. — Flore extrêmement pauvre, presque nulle, restant à prédominance bleue : bacilles gram+, 9-10 %; bacilles gram— et cocci, 1-10 %; quelques levures.

2. Lag... (Marceline), 20 mois. Après 48 heures de néomycine : 0,50 g par 24 heures

Avant traitement. — Flore rouge prédominante, très riche : bacilles gram—, 60 %; bacilles gram+, 30 %; cocci, 10 %; quelques levures.

Après traitement. — Flore bleue, presque inexistante : bacilles

gram+, 9-10 %; bacilles gram—, 1-5 %; cocci, 1-5 %; quelques levures.

3. Gramp... (Claudette), 20 mois. — Après néomycine aux mêmes doses

Avant traitement. — Flore à prédominance rouge, très riche : bacilles gram—, 60 %; bacilles gram+, 20 %; cocci, 10 %; pas de levures

Après traitement. — Flore nulle, bleue : bacilles gram+, 9-10 %; bacilles gram—, 1-5 %; cocci, 1-5 %.

4. Les trois autres enfants testés présentaient des modifications de flore comme à notre deuxième exemple.

La néomycine a donc une action extrêmement prononcée sur la flore globale. Dans 5 cas sur 6, la flore rouge était devenue bleue au second examen. Les 9/10e de la flore étaient des bacilles gram-positifs, le reste étant divisé entre les cocci, surtout les entérocoques, et les rares gram-négatifs. Le taux des levures était inchangé dans tous les cas.

La flore était extrêmement pauvre dans tous ces cas, une vingtaine de bacilles par champ microscopique. Toutes les selles avaient perdu leur odeur au second traitement, et étaient devenues molles.

b) **Modifications de la coproculture.** A cette flore globale modifiée et très appauvrie, correspondent des coprocultures très perturbées :

— En effet, après traitement, dans 4 cas sur 6, il n'existait plus d'entérobactéries sur les milieux d'isolement;

— Cependant, dans 1 cas, un protéus avait subsisté, à l'état de rares colonies.

— Dans un autre cas, Escherichia coli était présent en grande quantité et existait seul.

— Les entérocoques étaient présents sous forme de rares colonies dans 5 cas sur 6; c'est le germe qui s'est montré le plus résistant à la néomycine.

— Dans 1 cas, nous avons retrouvé un staphylocoque qui

existait avant traitement; dans les autres cas, la culture sur Chapman était négative.

Nous avons trouvé chez un de ces enfants une coproculture complètement négative, où il n'y avait plus ni les entérobactéries, ni les levures, ni les staphylocoques et les entérocoques, présents avant traitement.

Aux cas cités précédemment, correspondaient les coprocultures suivantes :

Deb...

Avant traitement. — Escherichia coli, 6/10; Protéus vulgaris, 3/10; entérocoques, 1/10; staphylocoques blancs, +.

Après traitement. — E. coli, nombreuses colonies, 6/10; entérocoques, 4/10.

Le protéus et le staphylocoque avaient disparu à la seconde coproculture. Escherichia coli avait persisté après traitement. Testé aux antibiotiques, ce germe était résistant à la néomycine.

Lag... (M.).

Avant traitement. — Escherichia coli, 7/10; Esch. intermédium, 1/10; Aerobacter aerogenès, 1/10; entérocoques, 1/10; tétragènes-staphylocoques, +.

Après traitement. — Quelques rares colonies de protéus. Quelques colonies d'entérocoques.

Après le traitement, le protéus qui n'existait pas à la première coproculture, est apparu à la seconde, après destruction complète de la flore. Ce germe était résistant à la néomycine.

Gramp...

Avant traitement. — Escherichia coli, 6/10; Esch. intermédium, 2/10; Paracoli aerogenès, 1/10; entérocoques, +.

Après traitement. — 1 colonie d'entérocoques sur milieu E.M.B.; culture négative sur les autres milieux.

— Autres cas :

Une coproculture était entièrement négative, même pour

l'entérocoque. Les deux autres ne renfermaient que quelques colonies d'entérocoques.

On retrouve donc dans ces 6 cas, confirmation des résultats de notre étude sur la sensibilité des germes à cet antibiotique : l'extrême sensibilité des entérobactéries avec l'existence cependant de souches résistantes chez les coliformes et les protéus; la sensibilité à un taux bien moindre chez des staphylocoques. Le seul germe qui persiste dans la majorité des cas après traitement est l'entérocoque. Nous avions d'ailleurs trouvé un pourcentage de plus de 50 % d'entérocoques résistants à cet antibiotique.

— **Les associations d'antibiotiques :**

La plus fréquemment utilisée est l'association pénicilline-streptomycine, en particulier comme traitement préventif post-opératoire. Dans cette association, l'effet bactériostatique pourrait s'associer à un effet bactéricide de potentialisation. Nous en avons étudié 11 cas, et à côté quelques associations plus rarement rencontrées :

— 1 cas d'association spiramycine-érythromycine,
— 1 cas de pénicilline-streptomycine-érythromycine,
— 1 cas d'érythromycine-tifomycine.
— 1 cas de pénicilline-streptomycine-tifomycine.

Nous citerons simplement les résultats sans les commenter : ces cas d'association sont assez rarement employés, et nous ne pouvons généraliser sur un seul cas.

I. — **Influence de l'association pénicilline-streptomycine :**

Il nous a paru intéressant de rechercher l'action sur la flore intestinale de cette association. Si le premier antibiotique est pratiquement inactif sur cette flore, le second s'est montré très actif sur les gram-positifs et sur les gram-négatifs.

Ces traitements ont été de longueur variable, de 3 jours à 1 mois. Nous avons remarqué que c'est dans les traitements courts, de 3 à 6 jours, que nous avons obtenu le plus de modi-

fications. Il semble que par la suite la flore se repeuple à partir des espèces qui ont résisté. Nous avons noté dans un cas de long traitement (1 mois), l'apparition d'un germe de sortie Salmonella typhi murium, sans aucune manifestation clinique. Dans l'ensemble, cette association est extrêmement bien tolérée, même dans les traitements à longs termes.

a) **Modifications globales de la flore.** — Dans nos 10 cas, la flore est restée à prédominance rouge à la seconde coproculture. Dans la flore bleue, dans 5 cas sur 10, nous avons remarqué une légère diminution des bacilles gram-positifs et des cocci. Dans 2 cas, il y avait une augmentation du taux des staphylocoques par rapport aux selles normales, au dépens des entérocoques et des gram-positifs.

b) **Modifications de la coproculture.** Nous avons surtout noté des variations dans les traitements de courte durée (3 jours).

— Disparition de Klebsiella pneumoniae dans 1 cas,

— Disparition d'un paracoli dans 2 cas,

— Disparition d'Escherichia intermedium dans 1 cas.

Dans les plus longs traitements, la flore était peu différente de celle du premier examen, nous avons cependant noté.

— L'augmentation d'un protéus par rapport aux colibacilles dans 1 cas,

— La diminution d'Escherichia intermedium et de Paracoli aerogenès, avec prolifération d'Aerobacter aerogenès dans 2 cas,

— L'apparition de Pseudomonas aeruginosa dans 2 cas,

— L'augmentation des staphylocoques dorés et des levures dans 2 cas.

Au cours d'un traitement d'un mois, un germe inexistant au premier examen est apparu au deuxième examen : Salmonella typhi murium. Sans manifestations cliniques, ce germe a semblé se comporter comme un germe de sortie.

Cette association semble donc être moins active sur la flore intestinale que la streptomycine seule. Dans les cas où nous l'avons étudiée les modifications ont été très minimes.

II. — **Association spiramycine-érythromycine :**

Dans ce cas, la flore était restée à prédominance rouge. Seuls les germes gram-positifs des selles étaient diminués en nombre. La coproculture après traitement montrait simplement une forte réduction du pourcentage des entérocoques et la disparition du staphylocoque des selles.

III. **Association pénicilline-streptomycine-érythromycine :**

Après traitement la flore était restée rouge prédominante, avec diminution de la flore bleue, par rapport à l'examen avant traitement. La coproculture montra simplement la disparition d'un Paracoli intermedium et des staphylocoques.

IV. **Association érythromycine-chloramphénicol :**

Après traitement la flore devint à prédominance bleue, par prolifération d'un staphylocoque à critère pathogène, résistant à ces deux antibiotiques : Cas particulièrement décevant. La coproculture montrait la disparition d'E. intermedium, des entérocoques, mais mettait en évidence la prolifération d'un staphylocoque doré à critère pathogène.

V. — **Association pénicilline-streptomycine-chloramphénicol :**

La flore resta inchangée après traitement, seule la coproculture montra la disparition de deux paracoli : Paracoli aerogenès et escherichia.

Conclusions.

L'action de chaque antibiotique est donc différente sur la flore intestinale aérobie : les antibiotiques polyvalents, tels que la streptomycine, le chloramphénicol, les tétracyclines, apportent de grandes modifications dans les flores bleue et rouge. A côté de ceux-ci, il faut classer d'autres antibiotiques qui ont une réaction spécifique sur l'une ou l'autre flore : Pénicilline et érythromycine sur la flore gram-positive, néomycine sur la flore gram-négative.

1° **La streptomycine :**

— Dans les traitements de **durée moyenne,** elle n'apporte que peu de modifications : l'appauvrissement de la flore est global, mais la flore rouge reste prédominante. La flore bleue est un peu plus augmentée après traitement qu'auparavant. La coproculture ne montre que des modifications du rapport quantitatif des germes isolés : réduction du nombre des colibacilles au profit d'un protéus ou d'un paracoli.

— Dans les **longs traitements,** la flore peut devenir à prédominance bleue. Cette flore bleue est alors constituée par deux sortes de germes, cocci et bacilles gram-positifs, car ceux-ci ne sont pas tous détruits par cet antibiotique. La coproculture montre : la réduction fréquente du nombre des coliformes, sans qu'il y ait de disparition complète; — l'augmentation possible du protéus dans les selles et l'apparition parfois de Pseudomonas aeruginosa ou de staphylocoques à critère pathogène.

2° **Le chloramphénicol :**

Il a une action très voisine de celle de streptomycine dans les traitements de **durée moyenne** et peut montrer les mêmes modifications de coproculture. L'action de cet antibiotique se fait sentir sur les deux flores des selles, car de nombreuses souches de staphylocoques et d'entérocoques sont également sensibles à cet antibiotique.

— Dans **les longs traitements,** la flore peut être perturbée et devenir bleue. La coproculture peut montrer la disparition dans les selles des coliformes, l'augmentation des protéus, et parfois l'apparition de B. pyocyaniques et de staphylocoques résistant à cet antibiotique. L'action de cet antibiotique est donc plus destructrice dans **les longs traitements** que celle de la streptomycine.

3° **Les tétracyclines :**

Elles touchent inégalement les deux flores. Si les entéro-

bactéries y sont sensibles, elles appauvrissent la flore rouge, et les germes constituant la flore bleue, souvent résistants à ces antibiotiques, peuvent proliférer à la faveur de ce déséquilibre. La flore bleue qui peut devenir prédominante est surtout staphylococcique, car les entérocoques sont touchés de façon variable, et les bacilles gram-positifs ont complètement disparu. Les coprocultures montrent une disparition fréquente des coliformes avec augmentation parallèle du taux d'un protéus ou d'un aerobacter résistant. Les staphylocoques sont fréquemment très augmentés, avec apparition possible de souches à critère pathogène.

Dans ce groupe, c'est l'oxytétracycline qui a la plus grande action sur la flore intestinale. La tétracycline a une action moindre et semble la mieux tolérée.

4° **L'érythromycine :**

Elle n'a une action que sur la flore gram-positive, en réduisant le nombre des bacilles gram-positif, des entérocoques et des staphylocoques, si ces derniers sont sensibles à cet antibiotique. La flore rouge reste inchangée.

5° **La pénicilline :**

Elle a une action très faible sur la flore gram-positive; elle touche seulement les bacilles gram-positifs, car les entérocoques et les staphylocoques sont généralement résistants à cet antibiotique. La flore rouge ne subit aucune modification.

6° **La néomycine :**

Son action est surtout efficace sur les germes gram-négatifs qui peuvent disparaître complètement des coprocultures après traitement. Dans la flore gram-positive, c'est l'entérocoque qui est le plus résistant à cet antibiotique.

7° **La pénicilline-streptomycine :**

Cette association nous a semblé être moins active sur la flore intestinale que la streptomycine seule. Les longs traite-

ments sont très bien tolérés. Les modifications maxima apparaissent après 48 heures de traitement, puis la flore se repeuple.

Il est fréquent de rencontrer, après les antibiotiques polyvalents de très nombreuses levures dans les selles des sujets traités. Celles-ci ont toujours été du type Candida albicans.

Que faut-il penser de l'apparition de Pseudomonas aeruginosa et des staphylocoques à critère pathogène ? Tous nos malades ayant été traités en collectivité (hôpital ou pouponnière), il faut faire une part à l'endémie staphylococcique et pyocyanique (Estrade [42], Durand [39]) pouvant contaminer les enfants après quelque temps de séjour en collectivité. Il faut également faire une part à l'action des antibiotiques sur la flore intestinale, car ces germes sont souvent apparus chez des enfants à flore pauvre, ayant subi un long traitement. En effet, chez des enfants séjournant depuis quelque temps dans les mêmes salles, ayant reçu des traitements plus courts, nous n'avons que rarement mis en évidence le Bacille pyocyanique. De même, si les staphylocoques étaient fréquents chez ces enfants, les selles en étaient moins riches qu'après de longs traitements à certains antibiotiques. Ces deux facteurs semblent donc intervenir dans l'apparition de ces deux espèces de germes.

Nous pouvons donc conclure que fréquemment les antibiotiques n'apportent pas de modifications à la flore intestinale chez l'enfant. Dans d'autres cas cependant des modifications existent, après court ou long traitement, spéciales pour chaque antibiotique. Dans ces cas, à part quelques diarrhées légères, il n'y a jamais eu de retentissement clinique.

CHAPITRE V

MODIFICATIONS DE SENSIBILITE DES GERMES ISOLES A LA SECONDE COPROCULTURE

Après avoir recherché la sensibilité aux antibiotiques des germes avant traitement, nous avons renouvelé cet examen à la fin du traitement : Nous y avons trouvé quelques modifications, mais de moindre importance que celles qui touchaient la bactériologie des selles.

A. — Données des travaux antérieurs.

Les variations de sensibilité des germes aux antibiotiques, et les modes d'apparition de cette résistance ont été étudiés par un grand nombre d'auteurs, au fur et à mesure de l'utilisation de nouveaux antibiotiques :

— La résistance acquise à la pénicilline est rare (Perret [94]), et pour des germes initialement sensibles, l'apparition de cette résistance est progressive, se faisant par paliers successifs. Il n'existe aucune résistance croisée entre pénicilline et les autres antibiotiques (Bordet [9]), mais en association, l'auréomycine et la terramycine ont une action antagoniste vis-à-vis de la pénicilline. En effet, auréomycine et terramycine associées à la pénicilline font baisser le taux initial de sensibilité des germes à ce dernier antibiotique; la nouvelle sensibilité à la pénicilline se range au voisinage de la sensibilité des germes aux deux autres antibiotiques, parfois à un taux

inférieur (Gunnisson, Coleman, Jawetz [50]. L'inverse n'existe pas, car de faibles doses de pénicilline n'entraînent pas de baisse d'activité de l'auréomycine et de la terramycine. Pour ces mêmes auteurs, le chloramphénicol seraient également antagoniste de la pénicilline, aussi bien in vitro qu'expérimentalement, dans les infections streptococciques de la souris.

La résistance particulière des germes vis-à-vis de la streptomycine avait déjà été signalée quelques temps après l'emploi de cet antibiotique, d'abord pour les bacilles de Koch, puis pour les autres germes. La résistance à la streptomycine est une résistance acquise, brutale, dont on ne saisit pas les stades intermédiaires : La souche primitivement sensible est remplacée par une souche identique fortement résistante, ceci dans des temps très courts, inférieurs souvent à 48 heures (Chabbert [20], Bordet [9]. La résistance des germes à l'égard de cet antibiotique est augmentée plusieurs milliers de fois, par rapport à la concentration inhibitrice initiale (Lamensans [65]). Cette résistance est stable, bien spécifique. Les germes, après résistance acquise, expérimentalement, restent résistants. **Parfois, ces germes deviennent des dépendants de l'antibiotique devenu nécessaire à leur multiplication :** Pour eux, l'antibiotique est devenu un facteur de croissance; ce phénomène fut observé pour la première fois en 1947 par Miller et Bohnoff [81], et souvent retrouvé depuis.

Si un germe devient résistant à l'un des trois antibiotiques, chloramphénicol, chlortétracycline ou oxytétracycline, le taux de sensibilité de ce germe à la streptomycine peut s'accroître. De même l'association d'un de ces trois antibiotiques à la streptomycine retarde l'apparition de la streptomycine-résistance (Kaipainen [60]).

Pour la streptomycine, il faut donc des traitements discontinus (Chabbert [20]), afin d'éviter l'apparition de cette résistance brutale.

Dans le groupe chloramphénicol-auréomycine-terramycine, la résistance n'apparaît que progressivement, nécessitant de

nombreux passages dans les milieux contenant des concentrations d'antibiotique très voisines les unes des autres. Elle n'atteint jamais l'importance constatée pour la résistance à la streptomycine. Certaines souches peuvent ne pas devenir résistantes, et la résistance acquise est peu stable : on peut observer un retour de la sensibilité vers son taux initial ou un taux proche (Lamensans [65]).

Meads, Harris, Haslam et Cline [80] ont observé cette résistance au chloramphénicol chez 24 malades atteints d'affection urinaire. Chez 5 de ceux-ci, la résistance était suffisamment élevée pour entraîner l'échec thérapeutique de cet antibiotique. In vitro, la résistance au chloramphénicol augmente par paliers avec des intervalles imprévisibles. Du Pasquier [38] étudiant le taux de sensibilité des entérobactéries au chloramphénicol et la résistance des germes à cet antibiotique, conclut que la résistance in vitro des entérobactéries est très facile à obtenir, et que cette résistance est réversible, s'atténuant progressivement par subculture prolongée.

Un certain degré de résistance croisée peut s'observer entre l'auréomycine, la terramycine et le chloramphénicol (Bordet [9]). Monnier [83], Kaipainen [60] ont noté l'importance de cette résistance croisée entre les trois antibiotiques, surtout entre auréomycine et terramycine. Chez les cocci, la résistance croisée existe à un degré moindre entre le chloramphénicol et les deux autres antibiotiques.

Andrieu, Monnier, Quercy [2] ont rendu toutes les souches appartenant à des espèces bactériennes différentes, artificiellement résistantes, par repiquages successifs, en présence de concentrations croissantes de chacun des antibiotiques étudiés. La résistance croisée est constante entre l'auréomycine et la terramycine. La même résistance croisée vis-à-vis du chloramphénicol n'a été notée que pour les seuls bacilles gram-négatifs. Cette résistance croisée est également notée par Gunnisson, Coleman et Jawetz [50]. Etudiant l'action de l'auréomycine, de la terramycine et du chloramphénicol sur Escheri-

chia coli et Aerobacter aerogenès, Herell, Heilmann, Wellmann et Géraci [54], trouvent confirmation de leurs résultats par les travaux de Pansy, Kahn, Pagano et Donorick [91] sur Esch. coli et Micrococcus pyogénès : ces germes ont été rendus résistants par entraînement progressif à des doses croissantes d'antibiotiques, sélectionnant des mutants hautement résistants, de plus en plus rares : au contact du chloramphénicol, la résistance d'Escherichia coli a été multipliée par 31. En même temps, par simple contact avec cet antibiotique, ce germe devenait 11 fois plus résistant à l'auréomycine et 6 fois plus à la terramycine. En contact avec l'auréomycine, le germe devenait 31 fois plus résistant qu'initialement; la résistance au chloramphénicol était multipliée par 27, la résistance à la terramycine n'étant multipliée que par 12.

Perret [94] note une certaine fréquence dans l'apparition d'une résistance acquise à l'érythromycine : sous l'influence de l'antibiotique, la mutation de la souche s'opère, ne laissant en fin de compte que les éléments résistants.

Si l'apparition du mode de résistance à chaque antibiotique est bien connu, l'origine de cette résistance est encore du domaine des hypothèses. En effet, trois théories sont émises (Lamensans [65]) :

1° **La théorie des mutations spontanées.** — L'apparition de souches résistantes est due au développement de quelques rares germes devenus résistants, indépendamment de l'antibiotique qui ne joue qu'un rôle d'agent sélectif. C'est la théorie mutationniste de Demerec [33] qui se base sur les travaux de Luria et Delbruck, appuyée sur les expériences d'English et Maccoy [41] et de Lederberg [67].

2° **La théorie dite des mutations induites.** — La résistance est due au développement de quelques germes chez lesquels le contact avec l'antibiotique a provoqué l'apparition de caractères nouveaux, leur permettant de se développer en sa présence. Elle est basée sur les travaux de Linz [71], Sevag et Rosanoff [103].

3° **La théorie de l'adaptation.** Adaptation progressive des germes à l'antibiotique, analogue au phénomène d'adaptation enzymatique (Abraham [1], Hinshelwood et Endeavour [55]).

Perret [94] y ajoute une résistance par transformation, touchant les flores microbiennes complexes (tube digestif) : l'équilibre bactérien est rompu, en faveur d'une ou plusieurs espèces qui évoluent pour leur propre compte, et qui de saprophytes peuvent devenir virulents. Ces germes sont généralement hautement résistants. Ils sont à la base des accidents de l'antibiothérapie.

Les associations d'antibiotiques, en particulier pénicilline-streptomycine (Lamensans [65]) ont une forte action sur les germes : le nombre des germes viables tend vers o et la stérilisation est définitive. En effet, à l'action de la pénicilline seule, qui tue les germes pendant les vingt-quatre premières heures, mais qui permet aux survivants de se multiplier, s'associe la streptomycine, qui détruit ces survivants. C'est donc une association synergique, car l'action bactéricide est plus marquée que pour chaque membre isolé et le nombre de germes tués est plus grand.

Deux hypothèses sont également émises pour expliquer cette synergie : l'association d'antibiotiques est-elle active **par pouvoir bactéricide augmenté** (Jawetz[58]), le germe serait alors touché de deux côtés, **ou par action du second antibiotique** sur les « persisters » ou les résistants du premier et inversement ?

B. — **Nos résultats.**

1° **Influence de la pénicilline** (8 cas).

Avant et après traitement, nous n'avons pas observé de variations de résistance chez les entérobactéries, ces germes étant insensibles à cet antibiotique. De plus, la pénicilline n'a montré aucune action croisée avec les autres antibiotiques. Le

taux de sensibilité à ceux-ci était le même avant et après la thérapeutique.

Dans 2 cas, au bout de 8 jours de traitement, les staphylocoques et les entérocoques isolés des selles, qui étaient sensibles à cet antibiotique, étaient devenus sensibles-limites, au voisinage de 1 à 1,2 U.O./cm3. Dans les autres cas, nous avions affaire à des souches résistantes dès le départ, qui ne se sont pas modifiées après la thérapeutique.

2° **Influence de la streptomycine** (10 cas).

Dans notre étude, l'apparition d'une résistance brutale a été spectaculaire : chez ces 10 enfants, toutes les entérobactéries isolées étaient initialement sensibles ou sensibles-limite à cet antibiotique. Après 3 jours de traitement, la résistance de tous ces germes était acquise, aussi bien chez les coliformes que chez les protéus, dans 8 cas sur 10.

Nous reprendrons les trois exemples, parmi les autres, que nous avons étudiés aux précédents chapitres :

Quey... — Après traitement de vingt jours.

Avant traitement. — Sensibilité des entérobactéries vis-à-vis de la streptomycine au premier examen : Escherichia coli, 7 gammas cc; Aerobacter aerogenès, 9 gammas cc; Protéus vulgaris, 9 gammas cc.

Après traitement. — 65 gammas cc; 80 gammas cc; 90 gammas cc.

Mon... (François). — Primo-infection. Après un mois de traitement.

Avant traitement. — E. coli, 6 gammas cc; Esch. intermedium, 7 gammas cc; Aerobacter aerogenès, 10 gammas cc.

Après traitement. — 60 gammas cc; 80 gammas cc; 90 gammas cc.

Mart... (René). — Coxalgie. Après quinze jours de streptomycine.

Avant traitement. — E. coli, 6 gammas 5 cc; Paracoli aerogenès, 7 gammas cc; Protéus vulgaris, inexistant au premier examen.

Après traitement. — E. coli, 60 gammas cc; Paracoli, 80 gammas cc; Protéus, 100 gammas cc.

A ces souches primitivement bien sensibles, correspondent après traitement des souches fortements résistantes, au-delà des taux thérapeutiques usuels.

Cette résistance est brutale, précoce : dans un de nos cas, après 3 jours de traitement, les entérobactéries sensibles étaient remplacées par des souches résistantes.

Au premier isolement, 5 souches d'entérocoques sur 10 étaient sensibles à la streptomycine, mais en fin de traitement, 3 étaient résistantes et 2 avaient une sensibilité limite. De même, 6 souches de staphylocoques résistaient à la streptomycine avant traitement : à la fin de celui-ci, le nombre de souches résistantes était porté à 8 sur 10 souches isolées. Il ne restait plus après traitement qu'une souche sensible et une souche à sensibilité-limite.

Dans tous nos cas, le traitement à la streptomycine n'a pas modifié la sensibilité des germes aux autres antibiotiques et en particulier à la néomycine, antibiotique auquel la sensibilité resta identique avant et après traitement. Dans un cas de long traitement, la résistance des entérobactéries à la streptomycine, s'est accompagnée d'une perte de sensibilité des mêmes germes vis-à-vis de l'auréomycine, terramycine et tétracycline. Ces souches primitivement sensibles à ces trois antibiotiques, n'avaient plus envers eux qu'une sensibilité-limite. Nous verrons ce qu'il faut en penser à la fin de cet exposé.

3° **Influence du chloramphénicol** (17 cas).

Comme nous l'avons vu dans les travaux antérieurs, la résistance au chloramphénicol est progressive et se fait par paliers, chaque palier étant séparé par des intervalles imprévisibles.

Nous avons obtenu ici des résultats moins nets que pour la streptomycine, mais nous avons pu observer les phénomènes de résistances croisées entre le chloramphénicol et le groupe

des tétracyclines, surtout chez les germes de la famille des entérobactéries.

— **Escherichia coli :**

Dans 9 cas, la sensibilité au chloramphénicol était conservée au même taux qu'avant traitement. Ces 9 traitements avaient duré de 3 à 10 jours.

Dans 2 cas, un colibacille primitivement sensible devint sensible-limite, pour une durée de traitement de 10 à 12 jours.

Dans 6 cas, un colibacille primitivement sensible devint résistant à cet antibiotique. Dans ces 6 cas, 4 traitements avaient duré de 18 jours à 2 mois, et les deux autres avaient été de courte durée, de 6 à 8 jours.

En même temps, l'évolution vers une résistance au chloramphénicol s'est accompagnée d'une évolution vers une résistance à la streptomycine dans 3 de ces 6 cas. De même, trois souches de colibacilles qui étaient primitivement sensibles au groupe des tétracyclines devinrent résistantes après traitement au chloramphénicol, vérifiant le phénomène des résistances croisées.

— **Les autres coliformes :** Il est également assez fréquent d'y rencontrer des souches résistantes au chloramphénicol après traitement, en particulier après les traitements de longue durée. Cependant, tous les coliformes ne deviennent pas obligatoirement résistants en même temps : on peut voir voisiner un Escherichia coli résistant avec deux souches de paracoli encore sensibles à cet antibiotique. 5 souches de paracoli sur 12 étaient résistantes après traitement.

Dans 3 cas, des paracoli sont devenus résistants à la streptomycine après traitement au chloramphénicol. Nous avons observé également dans 4 cas le phénomène des résistances croisées, surtout chez quelques paracoli qui avaient conservé une excellente sensiblité au groupe des tétracyclines.

— **Les Protéus :** De toutes les entérobactéries, ce sont les espèces qui sont les moins sensibles au chloramphénicol. Même quand ils sont sensibles, leur sensibilité se rapproche souvent

d'une sensibilité-limite, aussi il n'est pas étonnant que ces germes évoluent facilement au bout d'un certain temps, vers la résistance à l'antibiotique.

Sur 8 protéus présents dans ces 17 coprocultures, 4 étaient devenus résistants à l'antibiotique après traitements; 1 sensible-limite et 3 encore sensibles, au même taux qu'auparavant.

Le phénomène de résistance croisée ne s'est pas manifesté dans ce groupe, car les protéus sont très résistants au groupe des tétracyclines et nos 8 protéus étaient résistants à ce groupe avant tout traitement.

Voici un exemple de ces variations de sensibilité :

Chap... (Jacqueline). — Après huit jours de tifomycine.

Avant traitement. — Escherichia coli, sensible à : 8 gammas cc à la streptomycine, 12 gammas cc au chloramphénicol, 20 gammas cc aux tétracyclines.

Protéus mirabilis, sensible à : 9 gammas cc à la streptomycine, 10 gammas cc au chloramphénicol, 60 gammas cc aux tétracyclines.

Paracoli aerogenès, sensible à : 8 gammas cc à la streptomycine, 11 gammas cc au chloramphénicol, 22 gammas cc aux tétracyclines.

Après traitement. — E. coli : 70 gammas cc à la streptomycine; 80 gammas cc au chloramphénicol; >100 gammas cc aux tétracyclines.

Protéus mirabilis : 80 gammas cc à la streptomycine; 80 gammas cc au chloramphénicol; >60 gammas cc aux tétracyclines.

Paracoli aerogenès : 10 gammas cc à la streptomycine; 13 gammas cc au chloramphénicol; >60 gammas cc aux tétracyclines.

Dans ce cas, Escherichia coli et Protéus sont devenus résistants au chloramphénicol, mais aussi résistants à la streptomycine. En même temps, il y a eu résistance croisée vis-à-vis du groupe des tétracyclines pour E. coli qui devient résistant à ce groupe. Au contraire, Paracoli aerogenès conserve une bonne sensibilité à la streptomycine et au chloramphénicol, et sa sensibilité-limite au groupe des tétracyclines.

— **Les cocci :** Dans le groupe des cocci isolés des selles,

l'apparition d'une résistance au chloramphénicol s'est faite moins sentir : en effet, sur 15 souches d'entérocoques isolés, 11 au départ étaient sensibles à cet antibiotique. Nous n'avons vu apparaître une résistance au chloramphénicol que dans 3 cas.

Sur 13 souches de staphylocoques isolés de ces 17 coprocultures, une seule est devenue résistante après traitement. Nous n'avons pas noté ici d'interférences entre le chloramphénicol et le groupe des tétracyclines.

En résumé, durant un traitement au chloramphénicol, l'apparition de souches d'entérobactéries résistantes à cet antibiotique est assez fréquente, surtout dans les longs traitements. La résistance acquise est plus fréquente chez les colibacilles et les protéus que chez les paracoli, et n'intéresse pas forcément tous les germes de la flore. Cette résistance s'accompagne parfois d'une perte de sensibilité des germes à la streptomycine, mais beaucoup plus souvent d'une résistance croisée au groupe des tétracyclines.

L'apparition d'une résistance au chloramphénicol est moins fréquente chez les cocci, et là nous n'avons jamais observé de résistances croisées avec les tétracyclines. Nous n'avons pas observé non plus de résistance croisée avec l'érythromycine ou la néomycine.

4° **Influence du groupe des tétracyclines :**

— 10 cas auréomycine,
— 10 cas terramycine,
— 10 cas sanclomycine.

C'est dans ce groupe que jouent surtout les résistances croisées. Soumis à l'un de ces trois antibiotiques, les germes peuvent devenir résistants à l'antibiotique donné, mais aussi aux deux autres. De plus, l'apparition d'une résistance dans ce groupe s'accompagne fréquemment d'une diminution de sensibilité au chloramphénicol, comme le montreront les exemples que nous allons citer.

1. **Dans les entérobactéries :**

La grande fréquence des souches sensibles-limites ou franchement résistantes dès le départ à ce groupe d'antibiotiques, a beaucoup limité l'étude de l'apparition de cette résistance, cependant nous avons pu l'observer dans quelques cas.

Chez les dix enfants traités à l'auréomycine, nous avons trouvé :

Avant traitement. — Escherichia coli : sensibles, 2 souches; sensibles-limites, 3.

Paracoli : sensibles, 3 souches; sensibles-limites, 3.

Protéus : sensibilité-limite, 3 souches.

Après traitement. — Esch. coli : sensibles, 1 souche; sensibles-limites, 3.

Paracoli : sensibles, 2 souches; sensibles-limites, 2.

Les malades avaient subi des traitements à doses moyennes s'échelonnant de 9 à 12 jours.

Les souches d'Escherichia coli, devenues résistantes à l'auréomycine l'étaient devenues également à la terramycine et à la sanclomycine. L'apparition d'une sensibilité-limite à l'auréomycine s'accompagne également d'une sensibilité-limite aux deux autres antibiotiques. Il en a été de même chez les paracoli et les protéus.

Chaque fois qu'une souche d'entérobactérie devient résistante à ces antibiotiques, il y a également modification de la sensibilité vis-à-vis du chloramphénicol, pouvant aller de la sensibilité-limite à la résistance; dans un cas, la souche d'E. coli, devenue résistante à l'auréomycine, l'est devenue également au chloramphénicol. Dans les autres cas, il y avait simplement sensibilité-limite vis-à-vis de cet antibiotique.

Nous avons également noté dans deux cas une baisse de sensibilité à la streptomycine, lors de l'apparition d'une résistance à l'auréomycine.

Chez les dix enfants traités à la terramycine, nous avons isolé :

Avant traitement. — Escherichia coli : sensibles, 3 souches; sensibles-limites, 2.

Paracoli : sensibles, 2 souches; sensibles-limites, 2.

Protéus : sensibles-limites, 4 souches.

Après traitement. — Escherichia coli : sensibles, 2 souches;; sensibles-limites, 2.

Paracoli : sensibles, 1 souche; sensibles-limites, 2.

Protéus : sensibles-limites, 2 souches.

Le mécanisme a été identique à celui de l'auréomycine. La souche devenant résistante à la terramycine, le devient également à l'auréomycine, à la sanclomycine et en partie au chloramphénicol. Nous avons obtenu pour ce dernier des souches très résistantes chez les protéus. Dans l'évolution vers une sensibilité-limite, le processus est le même. Nous n'avons obtenu ici qu'une variation de sensibilité de la streptomycine, au cours du traitement à la terramycine, en voici un exemple :

Dup... — Après neuf jours de terramycine.

Avant traitement. — Escherichia coli : sensible à 8 gammas cc à la streptomycine, 13 gammas cc au chloramphénicol, 22 gammas cc à l'auréomycine, terramycine, sanclomycine.

Aerobacter aerogenès : sensible à 9 gammas cc à la streptomycine, 12 gammas cc au chloramphénicol, >60 gammas cc aux tétracyclines.

Après traitement. — Escherichia coli : 50 gammas cc (sensible-limite), 60 gammas cc (sensible-limite), >100 gammas cc (résistant).

Aerobacter aerogenès : 10 gammas cc (sensible), 14 gammas cc (sensible), >60 gammas cc (résistant).

Nous voyons dans cet exemple que l'apparition d'une résistance aux tétracyclines s'est accompagnée d'une chute de sensibilité au chloramphénicol et à la streptomycine. Toutes les souches d'une même selle n'évoluent pas de la même manière vis-à-vis de l'antibiotique donné : si E. coli est devenu résistant, Aerobacter aerogenès n'a subi aucune modification de sensibilité envers la streptomycine et le chloramphénicol.

Chez les dix enfants traités à la sanclomycine, nous avons isolé :

Avant traitement. — Escherichia coli : sensible, 2 souches; sensibles-limites, 2.

Paracoli : sensibles, 3 souches; sensibles-limites, 1 souche.

Protéus : sensibles-limites, 3 souches.

Après traitement. — Escherichia coli : sensible, 1 souche; sensibles-limites, 3.

Paracoli : sensibles, 2 souches; sensibles-limites, 2.

Protéus : sensibles-limites, 2 souches.

Le mécanisme est toujours identique : l'apparition d'une résistance à l'antibiotique donné intéresse les deux autres antibiotiques du groupe. On peut également noter la chute de sensibilité à la streptomycine et au chloramphénicol. L'évolution de la sensibilité vers des souches franchement résistantes nous est apparue moins fréquente avec cet antibiotique : la souche sensible avant traitement devient sensible-limite après traitement.

En voici un exemple portant sur trois espèces de germes différents :

Ser... (M.-J.). — Après douze jours de sanclomycine.

Avant traitement. — Escherichia coli : sensible à 9 gammas cc de streptomycine (sensible), 11 gammas cc de chloramphénicol (sensible), >60 gammas cc aux tétracyclines (résistant).

Aerobacter aerogenès : sensible à 8 gammas cc à la streptomycine; 14 gammas cc au chloramphénicol; 6 gammas cc aux tétracyclines.

Protéus vulgaris : sensible à 10 gammas cc à la streptomycine; 15 gammas cc au chloramphénicol; >60 gammas cc aux tétracyclines (résistant).

Après traitement. — E. coli : 40 gammas cc à la streptomycine (résistant-limite); 50 gammas cc au chloramphénicol (résistant-limite); >60 gammas cc aux tétracyclines (résistant).

Aerobacter aerogenès : 8 gammas cc à la streptomycine (sensible); 30 gammas cc au chloramphénicol (résistant-limite); 25 gammas cc aux tétracyclines (résistant-limite).

Protéus vulgaris : 10 gammas cc à la streptomycine (sensible); 15 gammas cc au chloramphénicol (sensible); >60 gammas cc aux tétracyclines (sensibilité inchangée).

Dans ces cas, il n'y a pas apparition d'une résistance franche après traitement : les germes restent au voisinage d'une sensibilité-limite. De plus, dans la même coproculture, les germes ne se comportent pas de la même façon.

— Escherichia coli devient sensible-limite à la streptomycine et au chloramphénicol.

— Aerobacter aerogenès devient sensible-limite au chloramphénicol et aux tétracyclines.

— Mais le protéus a une sensibilité non changée.

L'apparition d'une résistance dans ce groupe paraît moins fréquente que pour les deux autres antibiotiques : les souches sensibles deviennent sensibles-limites. Mais il faut noter la grande fréquence de résistance à ces antibiotiques au départ, laissant peu de souches sensibles susceptibles d'évoluer vers une résistance.

2. **Parmi les cocci** isolés de ce groupe de trente enfants, nous avions trouvé :

Avant traitement. — 6 souches d'entérocoques sensibles à la terramycine, 4 souches d'entérocoques sensibles à l'auréomycine et à la sanclomycine, 6 souches de staphylocoques sensibles à la terramycine, 5 souches sensibles à auréomycine à sanclomycine.

Après traitement. — Chez les entérocoques : 4 souches sensibles, 1 souche sensible-limite à la terramycine; 2 souches sensibles, 2 souches sensibles-limites à l'auréomycine et la sanclomycine.

Chez les staphylocoques : 3 souches sensibles, 2 souches sensibles-limites à la terramycine; 2 souches sensibles; 3 souches sensibles-limites à l'auréomycine et la sanclomycine.

L'évolution vers la résistance se fait également sentir dans ce groupe. La résistance croisée existe également ici entre auréomycine-terramycine et sanclomycine, mais ici nous n'avons pas noté après traitement de perte de sensibilité à la streptomycine ou au chloramphénicol.

En résumé : le faible taux d'espèces sensibles à ces antibiotiques chez les entérobactéries nous a empêché de bien étudier l'apparition de la résistance à ce groupe, cependant, quel-

ques cas nous l'ont montré. Chez les entérobactéries, il y a résistance croisée entre ce groupe et le chloramphénicol, et entre chaque antibiotique de ce groupe. L'évolution vers des formes franchement résistantes est un peu plus nette pour la terramycine que pour les deux autres antibiotiques. L'évolution de la sensibilité à la sanclomycine se fait surtout vers les formes à sensibilité-limite.

Chez les cocci, la résistance croisée n'est apparue qu'entre les antibiotiques du groupe, jamais vis-à-vis du chloramphénicol.

Au cours des traitements par ces antibiotiques, il n'y a jamais eu de modifications de la sensibilité envers l'érythromycine et la néomycine.

5° **Influence de l'érythromycine** (10 cas) :

La sensibilité des entérobactéries ne change pas au cours de ce traitement. En effet, les germes gram-négatifs sont déjà insensibles à cet antibiotique dans les selles normales. Nous n'avons jamais noté de résistance croisée à l'égard des autres antibiotiques, chloramphénicol ou groupe des tétracyclines, ni à la néomycine. Dans un cas, cependant, une souche de colibacille sensible avant traitement à la streptomycine devint résistante après traitement à l'érythromycine.

Dans le groupe des cocci, nous avions trouvé 7 souches d'entérocoques sensibles à l'érythromycine et 9 souches de staphylocoques également sensibles. Après traitement, nous avons observé l'apparition d'une résistance à cet antibiotique chez deux souches d'entérocoques et une souche de staphylocoque. Cette résistance apparut rapidement, brutalement dans ces trois cas, au bout de 72 heures de traitement, ressemblant à la résistance acquise à la streptomycine.

6° **Influence de la néomycine** (6 cas) :

La néomycine, à action très efficace sur les entérobactéries, ne nous a pas montré de variations de sensibilité chez ces

germes gram-négatifs. En effet, chaque fois que la flore gram-négative n'a pas été détruite, le germe subsistant (protéus dans un cas, colibacille dans un autre cas) était résistant d'emblée à cet antibiotique, avant le traitement. Nous n'avons pas eu l'occasion de noter les modifications des autres germes vis-à-vis de cet antibiotique puisque les souches sensibles avant traitement n'ont plus été retrouvées après.

De même, chez les cocci, les seuls germes présents après traitement étaient résistants avant traitement à cet antibiotique.

Nous n'avons jamais noté de phénomène de résistance croisée à l'égard des autres antibiotiques.

7° **Influence de l'association pénicilline-streptomycine** (11 cas) :

Ces 11 cas représentaient des traitements variant en durée de trois jours à un mois. — **Dans neuf de ces cas,** quelle que soit la durée du traitement, il n'y avait aucune modification de sensibilité des germes aux deux antibiotiques, ni aux autres antibiotiques. L'antibiogramme s'est montré parfaitement identique avant et après traitement pour les diverses entérobactéries.

Dans un cas, la coproculture montrait avant traitement un colibacille, un protéus et un paracoli sensibles à la streptomycine et au chloramphénicol. A la seconde coproculture effectuée après traitement, tous ces germes étaient devenus résistants à ces deux antibiotiques.

Dans le dernier cas, c'est seulement une souche de protéus qui est devenue résistante à la streptomycine; les autres entérobactéries isolées de la même selle ont gardé une résistance inchangée.

Dans dix cas, l'association pénicilline - streptomycine s'est donc montrée excellente, ne modifiant pas les sensibilités initiales des germes; il semble bien, en comparant ces résultats avec ceux de la streptomycine employée seule, que cette asso-

ciation retarde fortement l'apparition d'une streptomycino-résistance des entérobactéries.

Dans le groupe des cocci, cette association n'a modifié que deux souches d'entérocoques sensibles avant traitement, les rendant l'une sensible-limite, l'autre résistante à la streptomycine. Deux souches de staphylocoques sont également devenues résistantes après traitement, à l'égard de la streptomycine.

Cette association est donc bien tolérée, tant par les entérobactéries que par les cocci; elle ne modifie que peu les sensibilités antérieures et retarde l'apparition d'une streptomycino-résistance.

Conclusions.

Les modifications de sensibilité des germes intestinaux de l'enfant au cours des traitements antibiotiques sont superposables à celles qui ont été étudiées chez l'adulte vis-à-vis de chaque antibiotique. Le traitement ne visant jamais une affection intestinale, ces modifications de sensibilité étaient un fidèle reflet de l'adaptation des germes aux antibiotiques :

a) **La pénicilline** n'agit pas sur la sensibilité des germes gram-négatifs de la flore intestinale, et agit peu sur les cocci, car beaucoup de souches chez ces derniers, sont déjà résistantes à l'antibiotique. La pénicilline ne présente pas de résistance croisée vis-à-vis des autres antibiotiques.

b) L'apparition de résistance des germes intestinaux à la **streptomycine** est fréquente : c'est une résistance acquise, brutale, pouvant apparaître dans les premières quarante-huit heures de la thérapeutique. Cette résistance acquise est globale, intéressant toutes les entérobactéries d'une même coproculture, qui, de sensibles, deviennent toutes en même temps résistantes à l'antibiotique. La résistance acquise existe aussi chez les cocci intestinaux, mais à un taux moindre. La résistance à la streptomycine n'a pas eu d'influence, dans nos cas, sur la sensibilité des germes vis-à-vis de la néomycine.

c) L'apparition de souches résistantes au **chloramphénicol** après traitement par cet antibiotique est également assez fréquente, mais plus fréquente chez Escherichia coli et les protéus que chez les paracoli. La résistance n'atteint pas l'ensemble de la flore isolée d'une même selle. Un colibacille peut devenir résistant au chloramphénicol, alors qu'isolé des mêmes selles, un paracoli reste sensible. Cette résistance est progressive, par paliers successifs. La résistance croisée avec le groupe des tétracyclines est fréquente chez les entérobactéries; l'apparition d'une résistance au chloramphénicol est moins fréquente chez les cocci et nous n'avons jamais observé dans ce groupe de résistance croisée avec les tétracyclines.

d) La résistance des germes intestinaux de l'enfant est d'emblée très importante au groupe des **tétracyclines.** Cependant, dans quelques cas, après traitement, nous avons vu apparaître des souches résistantes à cet antibiotique. La résistance acquise à un des antibiotiques du groupe s'accompagne d'une résistance aux deux autres, et au chloramphénicol. Les souches résistantes nous ont surtout semblé apparaître avec l'oxytétracycline et à un moindre degré avec la tétracycline.

Chez les cocci intestinaux, fréquemment résistants d'emblée à ce groupe, nous n'avons jamais observé de résistance croisée avec le chloramphénicol.

e) **L'érythromycine** n'intervient pas sur la sensibilité des germes intestinaux aux autres antibiotiques. Les entérobactéries sont, en effet, résistantes à cet antibiotique. Sur les cocci, il est possible d'observer une résistance acquise se développant rapidement, mais à une rapidité moindre qu'avec la streptomycine.

f) **La néomycine** détruit toute la flore intestinale, sauf les souches qui lui étaient antérieurement résistantes. On ne peut donc pas noter dans notre étude d'apparition de résistance. Nous n'avons pas découvert de **résistance croisée avec la streptomycine.**

g) L'association **pénicilline-streptomycine** ne modifie pas

la sensibilité des entérobactéries et retarde l'apparition de la streptomycino résistance des germes.

Dans notre étude des modifications de la sensibilité de la flore intestinale, nous n'avons étudié que l'influence de l'antibiotique. Il faut cependant y ajouter d'autres facteurs qui interviennent dans la sélection des souches résistantes et dans l'apparition de résistances croisées atypiques. Dans certains cas, en effet, nous avons observé que certaines souches d'entérobactéries, d'abord sensibles, devenaient résistantes à la streptomycine, au cours de traitements qui, classiquement, n'influent pas sur la sensibilité à cet antibiotique (chloramphénicol-tétracyclines-érythromycine).

Ces autres facteurs sont :

a) La notion du « **milieu intestinal** », milieu encore mal connu dont les germes constituants ont un comportement particulier vis-à-vis des antibiotiques : il y existe, en effet, un grand nombre de souches résistantes.

b) La notion du « **lieu** » où se sont faits les prélèvements (hôpital, collectivité), les souches résistantes y sont toujours plus fréquentes après quelque temps de séjour, car il existe une contamination apportant à la flore fécale des protéus, pseudomonas, entérocoques ou staphylocoques résistants.

c) La notion de « **l'équilibre bactérien du tractus digestif** » qui est modifié au cours des traitements antibiotiques, même si une partie des germes est résistante à l'antibiotique donné, par troubles du métabolisme des bactéries et carences vitaminiques (Brisou [10-11]). C'est la résistance par transformation de Perret (94). Dans un milieu microbien complexe comme celui du tube digestif, l'équilibre est rompu par l'antibiotique à la faveur d'une ou plusieurs espèces hautement résistantes qui évoluent pour leur propre compte. Dans ces notions, doivent se trouver les explications des résistances croisées, atypiques, mal expliquées.

CHAPITRE VI

SUR QUELQUES CAS D'ASSOCIATION AUX ANTIBIOTIQUES DE VITAMINES B, DE FERMENTS LACTIQUES, ET DE PREPARATION A BASE DE LEVURES

Classiquement, les accidents par substitution de flore seraient dus à des avitaminoses, mises en jeu par un mécanisme indirect : le remplacement des germes normaux du tube digestif par de nouveaux micro-organismes : staphylocoques, protéus ou même champignons. Ceux-ci n'ont aucun pouvoir de synthèse vitaminique et il est donc permis de penser que c'est la substitution de la flore qui engendre secondairement l'avitaminose.

Paine (T.-F.) (90), Hazard (52), en donnent un exemple : « Les levures du genre monilia ont besoin de vitamines B pour leur développement; les germes intestinaux qui la leur fournissent normalement ayant été éliminés par les antibiotiques, ces levures utilisent la vitamine apportée par l'alimentation du malade, d'où carence pour celui-ci et accident d'avitaminoses ». Debruge (31) faisant le point de la question dans sa thèse : « Antibiotiques et Vitamines », arrive aux conclusions suivantes :

1° La vitaminosynthèse des bactéries intestinales, quantitativement faible, mais de rôle indiscutable, est actuellement un fait acquis.

2° Il semble bien que les antibiotiques peuvent créer des avitaminoses, cependant les expériences et les opinions sont à

un tel point divergentes que toute conclusion dans un sens ou dans l'autre est impossible.

3° L'efficacité d'une thérapeutique par les vitamines pour éviter ou combattre ces accidents ne peut se dégager d'une façon certaine des constatations cliniques courantes, cependant quelques arguments expérimentaux sont très nettement en sa faveur (expériences de Heise et Kjmbel [53]).

Ayant observé quelques cas où l'association fut donnée aux malades, nous n'avons pas l'intention d'entrer à fond dans ce chapitre, mais nous les citerons cependant :

— Dans 5 cas, les antibiotiques furent associés à des préparations à base de levures.

— Dans 5 cas, à des ferments lactiques en suspension.

— Dans 5 cas, à des vitamines du groupe B.

Nous y étudierons les modifications portant sur la flore intestinale : ces associations avaient été utilisées dans des traitements par les antibiotiques polyvalents : chloramphénicol, auréomycine et terramycine.

1° Les préparations à base de levures.

Elles furent utilisées dans cinq de nos observations, accompagnant trois fois un traitement à la tifomycine, et deux fois un traitement à la terramycine; les antibiotiques avaient été donnés pendant des périodes de huit à dix jours, c'est-à-dire dans des traitements de longueur moyenne.

Dans tous ces cas, nous avons trouvé une pullulation de levures à l'examen direct des selles après traitement, donnant une flore bleue caractéristique, et formant la presque totalité de cette flore. Si cette flore de substitution évite un trop grand appauvrissement du milieu intestinal par l'antibiotique, elle n'empêche pas l'action spécifique de chaque antibiotique sur la flore digestive normale.

Dans les traitements au chloramphénicol, l'étude de la flore montrait cette réduction des germes gram-positifs et gram-négatifs avec un taux plus important de gram-positifs que dans

les selles normales. Les cocci surtout étaient augmentés, car l'antibiotique avait détruit une grande partie des entérocoques et des bacilles gram-positifs. Dans la coproculture, il y avait modification du rapport quantitatif des germes, réduction d'Escherichia coli, au profit d'un protéus ou d'un paracoli. L'isolement des staphylocoques s'est également montré plus riche à la seconde coproculture qu'à la première.

Dans les traitements à la terramycine, un de nos deux cas avait conservé une flore rouge assez abondante, mais l'autre présentait une flore bleue surtout entérococcique et staphylococcique. A la coproculture, dans le premier cas, Paracoli aerogenès avait disparu, et Escherichia intermédium dans le second téus, ni l'apparition d'autres germes.

2° Les ferments lactiques en suspension.

Ils ont été utilisés dans cinq cas : chez trois enfants traicas. Nous n'avons pas noté d'augmentation du taux des protés au chloramphénicol, et chez deux enfants traités à l'auréomycine. Ces traitements étaient également de longueur moyenne, de huit à douze jours. L'examen direct des selles montre la pullulation de bacilles gram-positifs, donnant toujours à la flore une prédominance bleue ; cette flore substitutive n'empêche également pas les modifications de la flore intestinale normale. Nous avons retrouvé les quelques modifications qui accompagnent parfois les traitements au chloramphénicol : diminution des germes gram-négatifs, augmentation du taux des germes gram-positifs par rapport au taux normal des selles, surtout des entérocoques et des staphylocoques. A la coproculture, on note parfois sur les milieux usuels quelques maigres colonies de ces germes substitués. A l'auréomycine, la disparition dans un cas d'Escherichia coli ne s'était pas accompagnée de la prolifération d'un germe plus résistant.

3° Les vitamines du groupe B.

Dans deux cas elles étaient associées à un long traitement

à la streptomycine, dans deux cas au chloramphénicol, dans un cas à la terramycine.

Dans trois cas sur cinq (streptomycine, terramycine), elles avaient été données après un certain temps de traitement; les modifications de la flore intestinale avaient eu le temps de s'établir et n'ont pas été modifiées par l'apport supplémentaire de vitamines.

Dans les deux cas restants (tifomycine), l'association thérapeutique avait été utilisée dès le début du traitement : à l'examen direct, la flore était appauvrie mais restait rouge prédominante; à la seconde coproculture, nous n'avons pas trouvé de modifications dans le rapport des germes, ni de disparition d'espèces.

En voici un exemple :

Pomm... (Denis). — Tifomycine : 12 jours.

Avant traitement. — Escherichia coli, 6/10; Paracoli intermédium, 2/10; Protéus retgerii, 1/10; Entérocoques, 1/10; staphylocoques, +.

Après traitement. — E. coli, 5/10; P. interm., 2/10; P. retg., 1/10; entéros, 2/10; staphylos, ++.

Dans ce cas, les mêmes germes étaient présents aux deux coprocultures, dans des rapports peu différents.

En résumé, les deux premières thérapeutiques n'apportent qu'une flore de substitution, en même temps source de vitamines, mais elles n'empêchent pas les modifications de flore due à l'antibiotique; elles semblent cependant jouer un rôle en limitant la pullulation d'une entérobactérie ou d'un cocci résistant à l'antibiotique donné. Le groupe des vitamines B tendrait à freiner le principe des « sélections en chaîne », entraînant la destruction des germes sensibles à l'antibiotique, puis celle des bactéries qui, malgré leur insensibilité à l'antibiotique, ne supportent pas les carences vitaminiques. L'association de vitamines B à l'antibiotique tendrait à garder un harmonieux équilibre entre les germes constituant le milieu intestinal.

Ces quelques réflexions sur les thérapeutiques associées ne résolvent pas le problème, car le nombre de cas est trop faible. On peut en effet se demander, dans les cas où l'association antibiotique et vitamines n'a apporté aucune modification dans la flore, si la flore ne serait pas restée identique avec l'antibiotique employé seul. Il nous est en effet fréquemment arrivé de n'avoir aucune modification dans les selles après traitement par l'antibiotique seul.

Il serait intéressant d'approfondir cette question, en comparant à grande échelle les divers produits mis à la disposition du clinicien : flore substitutive, source de vitamines, et vitamines du groupe B.

Au point de vue clinique, il est cependant toujours prudent d'associer ces thérapeutiques aux antibiotiques polyvalents, détruisant un grand nombre de germes : en particulier à la néomycine, dont l'action destructrice est très marquée. De plus, il y a intérêt à faire cette association dès le début du traitement, pour essayer d'éviter l'apparition du mécanisme des sélections en chaîne.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié les modifications de la flore intestinale aérobie de l'enfant au cours de divers traitements antibiotiques : en particulier les modifications bactériologiques des selles, et les variations de sensibilité des germes après traitement. Mais, avant de définir ces modifications, il nous a fallu faire le point sur les constituant normaux de la flore du nourrisson et du jeune enfant, et en rechercher la sensibilité.

1° Si la flore du nourrisson au sein est à prédominance bleue, dès que l'enfant est nourri au biberon ou reçoit une alimentation variée, cette flore devient à prédominance rouge. Cette flore aérobie est constituée en majorité par les coliformes, mais chez les enfants séjournant en collectivité, le protéus s'y rencontre fréquemment : 57 à 67 % des selles, suivant le lieu de prélèvement. Il donne alors aux selles de l'enfant une flore aérobie voisine de celle de l'adulte.

Il existe également parmi ces enfants quelques porteurs sains de germes pathogènes : colibacilles des gastro-entérites infantiles, entérobactéries du goupe Providence.

Les staphylocoques à critère pathogène sont très fréquents chez ces enfants de collectivité.

La fréquence des protéus et des staphylocoques décroit beaucoup chez les enfants vivant en milieu familial.

2° Les entérobactéries isolées des selles de l'enfant sont surtout sensibles à trois antibiotiques : streptomycine, chloramphénicol et néomycine. Le nombre de souches résistantes aux deux premiers antibiotiques est moins élevé chez l'enfant que chez l'adulte, alors que le nombre de souches résistantes au groupe des tétracyclines y est plus élevé. En effet, au cours de cette étude, nous avons été frappés par la grande fréquence

des souches d'entérobactéries résistantes au groupe des tétracyclines, d'emblée avant tout traitement. Parmi les entérobactéries, ce sont les paracòli qui sont les plus sensibles à ce groupe.

La pénicilline, l'érythromycine et la bacitracine n'ont aucune action in vitro sur la flore intestinale gram-négative; la néomycine a une action remarquable sur les entérobactéries, mais quelques souches y sont résistantes d'emblée.

Les cocci isolés des selles sont surtout sensibles à l'érythromycine et au chloramphénicol, moins au groupe des tétracyclines. La néomycine a ici une action plus faible que sur les entérobactéries; la pénicilline a peu d'action sur les cocci isolés des selles.

3° Dans de nombreux cas, nous n'avons pas noté de modifications bactériologiques de la flore intestinale après traitement aux divers antibiotiques; cependant dans les autres cas, nous avons pu en découvrir, intéressant surtout les antibiotiques polyvalents et les traitements à long terme. Dans ces cas, en plus de l'influence de l'antibiotique lui-même, il a fallu faire intervenir la notion de contamination chez les enfants vivant en collectivité. Nous avons fait la part des deux influences.

La pénicilline et l'érythromycine n'amènent pas de modifications notables de la flore. La néomycine détruit toutes les entérobactéries, ce qui amène à envisager son emploi dans des cas très particuliers.

Dans les associations, l'association pénicilline-streptomycine est particulièrement bien tolérée par la flore intestinale.

4° Les modifications de sensibilité des germes après traitement s'observent chez l'enfant comme chez l'adulte : apparition rapide d'une résistance à la streptomycine, touchant en même temps toutes les espèces d'entérobactéries isolées de la même selle; apparition d'une résistance progressive aux autres antibiotiques, épargnant certaines variétés d'entérobactéries isolées de la même selle. Le phénomène de résistances croisées entre les antibiotiques du groupe des tétracyclines,

et entre les tétracyclines et le chloramphénicol, a toujours été observé chez les entérobactéries.

Chez les cocci, les résistances croisées n'apparaissent que dans le groupe des tétracyclines.

Nous n'avons pas vu apparaître de résistance à la néomycine, la coproculture après traitement était soit négative, soit positive pour des germes d'emblée résistants à cet antibiotique.

La pénicilline et l'érythromycine n'apportent pas de modifications à la sensibilité des germes; l'association pénicilline-streptomycine retarde l'apparition de la streptomycinorésistance.

On note parfois des résistances croisées atypiques entre la streptomycine et le chloramphénicol, et entre la streptomycine et les tétracyclines.

5° En fonction de la sensibilité propre de chaque flore, quelles peuvent être les répercussions des antibiotiques sur la flore intestinale ?

— Si l'antibiotique détruit toute la flore, entérobactéries et cocci (chloramphénicol, streptomycine, néomycine), il entraîne un risque théorique d'avitaminose, la possibilité de développement d'une flore de substitution à B. pyocyaniques ou à protéus. Le fait est rare, mais le champ est libre pour une contamination d'hôpital ou de collectivité, et pour l'apparition de levures.

— Si l'antibiotique supprime les entérobactéries, mais conserve les cocci souvent plus résistants (groupe des tétracyclines), il entraîne le même risque d'avitaminose, la possibilité de développement d'une flore de substitution faite ici de cocci hautement résistants, pouvant être marquée cliniquement par l'apparition d'un syndrome digestif cholériforme.

C'est surtout dans ce groupe des tétracyclines qu'ont été signalés les accidents d'antibiothérapie; l'apparition de ces accidents ne se conçoit qu'avec des souches bactériennes sensibles à l'antibiotique, dont la destruction par celui-ci provoque un déséquilibre de la flore. Or, chez les enfants, la résistance

à ce groupe existe déjà très fréquemment avant traitement, ce qui explique peut-être le peu d'accidents graves signalés chez les enfants.

Cependant, en plus de l'influence de l'antibiotique, il faut faire intervenir d'autres facteurs qui doivent jouer sur ces modifications bactériologiques et les variations de sensibilité :

— La notion du « milieu intestinal », encore très mal connu, où existent de nombreuses bactéries, les unes sensibles, les autres résistantes, dont les actions réciproques ne sont que peu connues.

— La notion du « lieu de prélèvement » : collectivité où la contamination par des souches hautement résistantes est fréquente.

— La notion des « sélections en chaîne » et de l'équilibre bactérien qui règne dans le milieu intestinal.

6° Les répercussions sur la flore intestinale sont surtout le fait des antibiotiques polyvalents : les antibiotiques de choix pour les éviter sont ceux qui agissent sur les deux sortes de flore (streptomycine, chloramphénicol) ou ceux qui n'ont que peu d'action sur la flore intestinale (association pénicilline-streptomycine).

Les tétracyclines, si la flore gram-négative y est sensible, peuvent déterminer la sélection de cocci résistants. Il faudrait, avant de commencer un traitement de longue durée à ces antibiotiques, rechercher in vitro la sensibilité globale des entérobactéries et celle des cocci.

La néomycine, très active sur les entérobactéries, doit être réservée à la stérilisation pré-opératoire du tube digestif et aux diarrhées par entérobactéries pathogènes.

L'érythromycine est en pathologie digestive, l'antibiotique des diarrhées à cocci et des accidents cholériformes dus aux gram-positifs.

— Le choix d'un traitement antibiotique n'est cependant

pas toujours guidé par ces considérations, car l'indication clinique d'un antibiotique prédomine souvent. Il est préférable, lorsqu'on est obligé d'utiliser un antibiotique particulièrement actif, d'y associer une flore substitutive, en même temps source de vitamines, et des vitamines du groupe B, ceci dès le début du traitement.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :

Le Doyen :
R. SIGALAS.

Le Président de Thèse :
FONTAN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Bordeaux, le 28 Novembre 1955.
Le Recteur :
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abrâham (E.-P.). — *Tubercle*, 1950, *31*, 146, cité par Lamensans.
2. Andrieu (G.), Monnier (J.), Quercy (J.). — Résistance bactérienne croisée aux nouveaux antibiotiques. *Presse Méd.*, 1952, *60*, 652.
3. Arnaud-Battandier et Lazard (P.). — Entérite staphylococcique post-antibiotique. *Pédiatrie*, 1954, *8*, 868.
4. Beker et Pulasky. — Effets de la terramycine sur la flore intestinale. *Ann. Acad. Sc. New-York*, 1950, *53*, 324.
5. Bentegeat (J.). — Assises de la Méd. Génér. Franç., janv. 1955.
6. Berkmann (M.). — Examen bactériologique des selles chez le nourrisson. *La Vie Méd.*, mars 1955, 342.
7. Bernhart. — Cas mortels de surinfection au cours de traitements par les antibiotiques. *Schweiz. Méd. Wschr.*, 1952, L. II, 1335.
8. Besançon (F.). — Résistance aux antibiotiques seuls ou associés. *Sem. des Hôp.*, 1951, *46*, 2000.
9. Bordet (P.). — Résistance des germes aux antibiotiques. *Presse Méd.*, 1952, *60*, 1139.
10. Brisou (J.). — Affections chroniques par microbisme sélectionné et substitué. *Presse Méd.*, 1952, *60*, 353.
11. Brisou (J.). — Antibiotiques et synthèse des complexes B; les sélections en chaîne. *Presse Méd.*, 1953, *61*, 748.
12. Brisou (J.). — Considérations générales sur les affections dues aux entérobactéries; applications thérapeutiques. *J. Méd. Bordeaux*, 1952, *2*, 36.
13. Brisou (J.). — Sélection microbienne par les antibiotiques et ses conséquences cliniques. *J. Méd. Bordeaux*, 1952.
14. Brisou (J.) et Ardisson. — Flore intestinale des sujets traités par les antibiotiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, *82*, 603.

15. Bryer, Scheenbach, Chandler, Bliss et Long. — Aureomycin Experimental and clinical investigations. *J. Amer. Med. Ass.*, 1948, *138*, 117.

16. Buttiaux (R.) et Pierret (J.). — Les staphylocoques pathogènes dans les selles des nourrissons normaux. Origine des staphylocoques pathogènes fécaux des nourrissons normaux. *Ann. Inst. Pasteur*, 1949, *76*, 480.

17. Carrère (L.) et Roux (J.). — Action de la terramycine sur la flore intestinale aérobie du cobaye et du chat. *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, *81*, 353.

18. Chabbert (Y.). — Sensibilité aux antibiotiques de 700 souches de germes aérobies titrées en 1950. *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, *80*, 627.

19. Chabbert (Y.), Terrial (G.) et Schutzemberger (M.-P.). — Evolution de la sensibilité aux antibiotiques de germes isolés chez les malades de ville, de 1949 à 1952. *Ann. Inst Pasteur*, 1953, *84*, 952.

20. Chabbert (Y.). — Aspect de la résistance des germes aux antibiotiques. *Presse Méd.*, 1952, *60*, 1683.

21. Chini (V.). — Besoins vitaminiques et antibiotiques. *Acta Vitamin. Ital.*, 1953, *34*, 70.

22. Clément (R.), Gerbeaux (J.), Pillet (J.). — Données bactériologiques, épidémiologiques et immunologiques concernant les affections à B. coli et paracoli chez le nourrisson. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1949, *25*, 1229.

23. Clément (R.) et Millard (L.). — Infections à bacilles pyocyaniques chez l'enfant. *Presse Méd.*, 1953, *61*, 661.

24. Clément (R.) et Fontanille (C.). — Infections à protéus. *Presse Méd.*, 1952, *60*, 1323.

25. Creyx, Leng-Lévy, Laborie. — A propos des accidents provoqués par les antibiotiques fungiques. *J. Méd. Bordeaux*, 1954, 7.

26. Christiaens. — Soc. de Pédiatrie, 15 mars 1955, *in Presse Méd.*, 1955, *63*, n° 31.

27. D'Agata (A.). — Modification of Fecal Flora following administration of antibiotics. *J.A.M.A.*, 1954, *156*, n° 11.

28. Dearing et Heilmann. — Entérite staphylococcique en tant que complication de la thérapeutique par les antibiotiques. Sensibilité à l'érythromycine. *Proc. of the staff. Meet. of the Mayo Clinic*, 1953, xxviii, 121.

29. Dearing et Needham. — Effect of oral administration of neomycin on the intestinal bacterial Flora of Man. *Staff. Meet. Mayo Clin. U.S.A.*, 1953, *28*, 502.

30. Dearing et Needham. — The effects of Terramycin in the intestinal bacterial Flora of patients being prepared for intestinal surgery. *Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1951, *26*, 49.

31. Debruge. — Antibiotiques et vitamines. Thèse doctorat Bordeaux, 1955 (E. Drouillard, édit.).

32. De Lavergne (E.) et Berdin (J.-C.). — De l'apparition de protéus dans les selles des sujets traités par les antibiotiques et d'agglutinines antiprotéus dans leur sérum. *Rev. Méd. Nancy*, 1953, *74*, 585.

33. Demerec. — Origin of bacterial resistance to antibiotics. *Journ. of Bact.*, 1948, *56*, 63.

34. Di Caprio et Rantz. — Effect of terramycin on the bacterial Flora of the bowel in Man. *Arch. int. Med. U.S.A.*, 1950, 649.

35. Digeon (M.) et Raynaud (M.). — Recherches sur la flore intestinale anaérobie du nourrisson normal. *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, *82*, 362.

36. Duchesnay. — Accidents thérapeutiques provoqués par les antibiotiques d'origine fungique. *Thérapie*, 1953, *8*, 632.

37. Dumas. — Bactériologie médicale. Edition médicale Flammarion.

38. Du Pasquier. — Action de la chloromycétine sur les entérobactéries. Etude clinique et bactériologique. Thèse Bordeaux, 1953, dactylographiée.

39. Durand. — Etude du rôle pathogène de Pseudomonas aeruginosa chez les nourrissons. Epidémie du centre des prématurés de l'Hôpital des Enfants. Thèse Bordeaux, 1954.

40. Einsenberg et Wagner. — Sensibilité bactérienne aux antibiotiques. *Am. Journ. of the Med. Sc.*, *223*, n° 6, 600.

41. English et Maccoy. — *Journ. of Bact.*, 1951, *62*, 19 (cités par Lämensans).

42. Estrade (G.). — Contribution à l'étude de l'endémie staphylococcique du nourrisson au moyen des bactériophages et des antibiogrammes. Thèse doctor. Bordeaux, 1954 (Union Française d'Impression, édit.).

43. Floch. — Sur l'intérêt de l'étude bactériologique des colites et entérocolites de l'adulte et du nourrisson. *Presse Méd.*, 1953, *61*, 634.

44. Fontan, Verger, Bentegeat, Lapeyre-Mensignac-Estrade. — Contribution à l'étude de l'endémie staphylococcique du nourrisson au moyen des bactériophages et des antibiogrammes. *Pédiatrie*, 1955, *10*, n° 2.

45. Francillon-Génest-Pellerat. — *Lyon Chir.*, 1955, *50*, n° 5.

46. Franck, Wilcok, Finland. — In vitro sensitivy of coliform bacili to seven antibiotics. *Journ. Lab. and Clin. Med.*, 1950, *35*, 188.

47. Girard (M.), Fraisse (H.), Simon (R.). — A propos d'entérocolites graves consécutives au traitement par les antibiotiques d'origine fungique. *J. Méd. Lyon*, 1954, n° 11.

48. Goiffon (R.) et Goiffon (B.). — Signes coprologiques des diarrhées par antibiotiques. *Presse Méd.*, 1954, *62*, 488.

49. Goiffon (R.) et Goiffon (B.). — Examen des selles dans les diarrhées. *La Vie Méd.*, 1955, n° 6, 643.

50. Gunisson (J.-B.), Coleman (V.-R.), et Jawetz. — Interference of aureomycin and of terramycin with the action of penicillin in vitro. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Méd.*, 75, n° 2, 549.

51. Harris (H.). — Aureomycin and chloramphenicol in brucellosis. *J. Amer. Med. Ass.*, 1950, *141*, 161.

52. Hazard (P.). — Accidents provoqués par les antibiotiques d'origine fungique. *Ann. Méd.*, 1954, *20*, 35.

53. Heise et Kimbel. — Untersuchungen über enterale antibiose bei der ratte. II. Veranderungen der hant und der haarkleider. *Z. Ges. Exp. Med.*, 1954, *123*, 326.

54. Hermann, Hérell, Wellmann et Gérâci. — *Proc. of the Staff. of the Mayo Clin.*, 1952, *27*, 285.

55. Hinshelwood et Endeavour. — *Tubercle*, 1949, *8*, 153 (cités par Lamensans).

56. Jacob, Schweinburg et Rutenberg. — Cités par Duchesnay.

57. Janbon (M.), Bertrand (L.), Roux (J.), Salvaing. — Superinfection staphylococcique de l'intestin et accidents cholériformes de la terramycine. *Bull. Acad. Nat. de Méd.*, 1952, *136*, 59.

58. Jawetz, Gunnisson, Speck et Colemãn. — Antagonismes entre l'action de la pénicilline et celles de l'auréomycine, terramycine et chloramphénicol; entre la streptomycine, le chloramphénicol et les tétracyclines. *A.M.A. Arch. Intern. Méd.*, 1951, *87*, 349.

59. Julien-Marie, Salet (J.), Le Minor (L.), Eliachar (E.), et Payet (G.). — Traitement curatif et préventif des infections de crèches déterminées par les Escherichia coli de gastro-entérite infantile. *Sem. des Hôp.*, 1955, *31*, 2235.

60. Kaipainen (W.). — *Ann. Med. Exp. et Biol. Fenniae, Helsinsky*, 1951, *29*, suppl. 1.

61. Kaplán (M.), Grumbach (R.), Strauss (P.), Nataf (P.). — Action de la néomycine-bacitracine sur les germes gram-négatifs du côlon. Comm. Soc. Pédiatrie, 14 mars 1955, *in Presse Méd.*, 1955, *63*, 654.

62. Keefer (C.-H.). — Alterations in normal bacteria Flora of Man and secondary infections during antibiotic therapy. *Amer. Journ. Med.*, 1951, II, n° 6, 665.

63. King et Lewis. — *J.A.M.A.*, 1950, *143*, 238.

64. Lagrue (J.). — Données récentes sur les antibiotiques. *France Méd.*, 1953, *1*, 25.

65. Lamensans (A.). — Acquisitions récentes dans le domaine des antibiotiques. *Gaz. Méd. de France*, 1954, *61*, n° 20.

66. Laplane (R.), Debray (P.), Duché (D.-J.). — Résultats du traitement des infections entérales à colibacilles pathogènes par la framycétine. *Arch. Franç. de Pédiatrie*, 1955, XII, 856.

67. Léderberg (J.) et Léderberg (E.). — *Journ. of Bact.*, 1952, *63*, 399.

68. Leng-Lévy et Laborie. — Les accidents provoqués par les antibiotiques végétaux. *Journ. Méd. Bordeaux*, 1954, n° 8.

69. Levesque (J.), Duplay, Dehelly. — Recherches cliniques et bactériologiques sur le rôle des germes intestinaux dans les affections aiguës du nourrisson. *Arch. Franç. de Pédiatrie*, 1953, x, 855.

70. Levesque (J.) et Coffin (C.). — Remarques sur l'intérêt de la coproculture dans l'étude des maladies de la nutrition du nourrisson. *Le Nourrisson*, 1951, *39*, 79.

71. Lintz (R.). — *Rev. Belge de Path. et Méd. Exp.*, 1948, *19*, suppl. 3, 1-78.

72. Lutz, Witz, Troussel, Grad, Nullans. — Etude de la sensibilité in vitro des entérobactéries à quelques antibiotiques. *Strasbourg Méd.*, 1951, n° 1.

73. Martin, Chabbert, Surreau, Mousset. — Antibiotiques de choix. *Presse Méd.*, 1950, *49*, 865.

74. Martin. — Action des sulfamides et des antibiotiques sur la flore intestinale. *Paris Méd.*, 1951, n° 3.

75. Marquezy (R.-A.), Debray (P.), Leveau, Grenier et Lepage. — Action de la framycétine seule ou associée à la chloromycétine sur les gastro-entéro-colites à Escherichia coli 111 B 4, 55 B 5 et 26 B 6. *Soc. de Pédiatrie Paris*, séance du 15 mars 1955, *in Arch. Franç. de Pédiatrie*, 1955, xii, 856.

76. Mathieu du Fossey (B.). — Un nouvel antibiotique : l'érythromycine. *Presse Méd.*, 1953, *61*, n° 33.

77. Maury (F.). — Modification de la flore microbienne intestinale aérobie du côlon sous l'action de divers antibiotiques. Thèse doctorat, Montpellier, 1952, dactylographiée.

78. Mayoux (R.). — Notions nouvelles sur l'étude de la résistance des germes aux antibiotiques. *Sem. des Hôp. Paris*, 1954, *65*, 3691.

79. Mayoux, Bertoye, Carraz, Rebattu (J.-P.). — Notions nouvelles sur l'étude de la résistance des germes aux antibiotiques. *Presse Méd.*, 1953, *61*, 1398.

80. Meads (M.), Harris (C.-M.), Haslam (N.-M.), et Cline (W.-A.). — Chloramphenicol-Fastness : development in vivo and experimental production in vitro. *J. Clin. Investig.*, *29*, n° 11, 1474.

81. Miller and Bohnhoff. — *J. of Bact.*, 1947, *54*, 467.

82. Mollaret et Warluzel. — Echec des antibiotiques in vitro, action nette des sulfamides sur le bacille pyocyanique. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, séance du 15 juin 1955.

83. Monnier. — Résistances croisées terramycine-auréomycine. *Sem. Méd.*, 1953, n° 5.

84. Monnier, Levrat, Chevrel. — *Soc. de Méd. Chir. et Pharm. Toulouse*, 1er déc. 1953.

85. Monnier (J.) et Scheenbach (E.-B.). — *Antib. et Chemoth.*, 1951, *1*, 472 (cités par Andrieu, Monnier, Quércy).

86. Moustardier (G.). — Microbiologie Médicale, 1954 (librairie Maloine), Paris.

87. Moustardier (G.). — Les antibiotiques. *La Vie Méd.*, 1955, *8*, 857.

88. Moustardier, Bentégeat, Durand. — Etude de la sensibilité aux antibiotiques de souches de Pseudomonas aeruginosa isolées des selles de prématurés et de nourrissons. *Rev. d'Immunol.*, 1955, xix, 109.

89. Névot (A.). — Le diagnostic bactériologique en pratique médicale (Masson, édit.), Paris.

90. Paine (T.-F.). — Expériences in vivo avec les monilia et les coli expliquant l'apparition de moniliases chez les malades recevant les antibiotiques. *Antibiot. and Chemoth. U.S.A.*, 1952, *2*, 653.

91. Pansy (F.-E.), Khan (P.), Pagano (J.-F.), Donorick (R.). — The relationship between aureomycin, chloramphenicol and terramycin. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, *75*, n° 2, 618.

92. Pappenfort (R.-B.) and Schnall. — Moniliasis in patients treated with aureomycin. *J.A.M.A., Arch. Intern. Med.*, 1951, *88*, 729.

93. Paraf (A.). — Entérocolites staphylococciques au cours des traitements par l'auréomycine et la terramycine. *Sem. des Hôp. Paris*, 1954, *65*, 3691.

94. Perret (R.). — Résistance microbienne aux antibiotiques. Essai statistique de classification. *Presse Méd.*, 1955, *63*, 1081.

95. Poth (E.-J.). — Modern concepts of intestinal antiseptis. *The Amer. Surg.*, 1952, *18*, 572.

96. Rausmeier, Brown, Nell Davis. — Comparaison of vitro sensitivy of Freshly isolated pathogenic bacteria to terramycin and other antibiotics. *Journ. of Lab. and Clin. Med.*, 1951, *38*, 620.

97. Ravina. — Action de la néomycine sur les microbes pathogènes de l'intestin. *Presse Méd.*, 1953, *61*, 406.

98. Renoux. — Identification des bactéries gram-négatif par le milieu à l'éosine et au bleu de méthylène. *Ann. Biol. Clin.*, 1951, n^os^ 10-11-12, 541.

99. Resseler et Bruynogue. — *Rev. Belge de Path. et Méd. Exp.*, 1952, *4*, 246.

100. Rimbaux et Rioux. — Les moniliases au cours des traitements par les antibiotiques. Conceptions pathogéniques. *Presse Méd.*, 1955, *63*, 701.

101. Servantie, Bentégeat, M^lle^ Dutoya, Marc. — Détermination du pouvoir bactéricide des antibiotiques et de leurs associations par la méthode de Chabbert. *Journ. de Méd. Bordeaux*, 1953, *130*, n° 10, 1151.

102. Schnierson. — Modifications survenues dans les trois dernières années dans la sensibilité bactérienne au chloramphénicol et à l'auréomycine. *Journ. of Lab. and Clin. Méd.*, *40*, 48.

103. Sevag et Rosanoff. — *J. of Bact.*, 1952, *63*, 243.

104. Spink et York. — *J.A.M.A.*, 1949, *141*, 397.

105. Terrial (G.) et Chabbert (Y.). — Evolution vers la résistance aux antibiotiques de germes isolés à Paris chez des malades de ville, de 1949 à 1954. *Ann. Inst. Pasteur*, 1955, n° 6, 777.

106. Tissier (H.). — Thèse Paris, 1900. *Ann. Inst. Pasteur*, 1905, *19*, 109.

107. Turpin (R.), Pillet (J.), Calmels (J.), Pillet (M^me^ J.). — Recherches sur l'individualisation des staphylocoques. Applications à l'endémie staphylococcique. *Sem. des Hôp.*, 1953, *29*, n° 75.

108. Vachon (A.), Francillon (J.), Chapuis (J.), Grivet (J.). — Entérocolite aiguë staphylococcique au cours d'un traitement par la terramycine. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 15 juin 1953.

109. Varay. — Les entérites à staphylocoques : complications des traitements antibiotiques. *Presse Méd.*, 1954, *62*, 440.

110. Villemin (P.), Grumbach, Boyer (F.). — Activité in vivo et in vitro de plusieurs antibiotiques. *Ann. Ins. Pasteur*, 1951, *80*, 605.

111. Warluzel (Y.-A.-M.). — Contribution à l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des germes isolés au cours d'affections microbiennes. Etude de l'action prolongée in vitro des antibiotiques majeurs, applications à la clinique. Thèse Bordeaux, 1954.

112. Welch, Randall, Reeby et Kramer. — *Antibiot. and Chemoth.*, 1952, n° 12, 693.

113. Wise (R.). — Cité par Clément et Millard.

114. Woods, Manning, Patterson. — Monilial infection complication therapeutic use of antibiotics. *J.A.M.A.*, 1951, *145*, 207.

115. Yow. — Infection par protéus et pseudomonas au cours des traitements par les antibiotiques. *J.A.M.A.*, 1949, *13*, 1184.

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos 11
Plan du travail 13
Introduction 15
Les techniques d'étude 17
Flore normale aérobie du nourrisson et du jeune enfant.. 25
Sensibilité aux antibiotiques des germes isolés de coprocultures 37
Modifications de la flore intestinale aérobie sous l'influence des antibiotiques 51
Modifications de la sensibilité des germes isolés à la seconde coproculture 79
Sur quelques cas d'association aux antibiotiques de vitamines B, ferments lactiques et préparations à base de levures 99
Conclusions générales 105
Bibliographie 111